Aus dem Institut
für Blutgerinnungswesen und Transfusionsmedizin
der Universität Düsseldorf

Verhalten und prognostische Bedeutung von Fibrinogen, Faktor XIII, Antithrombin III und Thrombozyten bei Verbrannten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Gudrun Janssen

1985

UNIV.
LONDON
LIBR.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543905_0104

Aus dem Institut
für Blutgerinnungswesen und Transfusionsmedizin
der Universität Düsseldorf

Verhalten und prognostische Bedeutung von Fibrinogen, Faktor XIII, Antithrombin III und Thrombozyten bei Verbrannten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Gudrun Janssen

1985

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf.
gez. Prof. Dr. Berger
Prodekan
Referent: Prof. Dr. Trobisch
Korreferent: Prof. Dr. Reinhardt

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Fragestellung dieser Arbeit
3. Material und Methoden
3.1. Patientenkollektiv
3.2. Erfaßte Laborparameter
3.2.1. Antithrombin III
3.2.2. Faktor XIII
3.2.3. Bestimmung des Fibrinogens
3.2.4. Bestimmung des Gesamteiweißes
3.2.5. Bestimmung der Thrombozyten
3.2.6. Bestimmung des pH-Wertes
3.2.7. Temperaturkontrolle
4. Ergebnisse
4.1. Kasuistik
4.2. Gesamtergebnisse
5. Diskussion
6. Zusammenfassung
7. Literaturverzeichnis

1. EINLEITUNG

Pathophysiologie der Verbrennungskrankheit

Hitzeeinwirkungen mit Temperaturen von über 40° C werden von der Haut des Körpers nicht toleriert. Es kommt zur Zerstörung von Körpergewebe am Ort der thermischen Einwirkung. Dies beruht auf der Empfindlichkeit der Zellenzyme gegen Erhitzung, die bereits bei längerer Zeit einwirkenden Temperaturen von 41° - 43° C zu irreversiblen Schäden führen kann.(1)

Der Verbrennung folgen komplexe, interdependente physiologische und pathophysiologische Reaktionen des Körpers.

Aus dem lokalen Trauma resultiert die Verbrennungskrankheit. Sie beginnt mit der Schockphase, die die ersten posttraumatischen 48 Stunden umfaßt. Der Verbrennungsschock ist durch die Verminderung der zirkulierenden intravasalen Blutmenge und deren Folgen gekennzeichnet. Ein Patient mit einer Brandverletzung von 40 % Körperoberfläche verliert innerhalb der ersten 3 Krankheitstage durchschnittlich 18 l Flüssigkeit. 100 - 200 ml Flüssigkeit/Stunde verliert der Verletzte direkt über die offene Brandwunde (2) in Form von Verdunstung, die Folge der Temperaturdifferenz und des unterschiedlichen Feuchtigkeitsgehalts zwischen Körper und Atmosphäre ist. Salze und Proteine bleiben dabei auf der Wunde liegen, so daß Flüssigkeit vom Körperinneren austritt. Eine weitere Flüssigkeitsverschiebung (etwa 10 % des Körpergewichts) erfolgt durch die Ödembildung.

Die Ödembildung ist verursacht

1. durch Vasodilatation der Widerstandsgefäße aufgrund der Histaminfreisetzung, die mehr als das lo-fache der Norm erreichen kann.

2. Nach schweren Verbrennungen tritt eine verstärkte Permeabilitätssteigerung der Gefäße für Molekülgrößen bis 40 000 und in den Verbrennungsbezirken bis zu einer Molekülgröße von 300 000 auf.(17)

Alle Makromoleküle passieren die Blut-Lymphbarriere ohne Widerstand. Die Mikrovaskulatur ist zerstört. Es kommt zu einem Verlust von Blutplasma, Wasser, Natrium und Albuminen, deren Verlustquote größer als die der Globuline ist. Durch eine hitzeinduzierte Permeabilitätserhöhung der Zellen wird intrazelluläres Kalium gegen extrazelluläres Natrium ausgetauscht; der Serumnatriumgehalt sinkt verstärkt. Die erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität für Makromoleküle verursacht eine Reduktion des effektiven plasmatisch kolloid-osmotischen Drucks. Die extrazelluläre Flüssigkeit wird gegenüber dem intrazellulären Raum hypoton. Es folgt eine erhebliche Flüssigkeitsverschiebung von der Zirkulation ins Verbrennungsgebiet unter Ausbildung von Ödemen.

Die gesteigerte mikrovaskuläre Permeabilität mag einerseits Veränderungen des Endothels zuzuschreiben sein, andererseits den Veränderungen des Bindegewebes oder beiden.(5) Nach Muts u.a. mag die festgestellte ansteigende Kapillarpermeabilität im Bereich der Verbrennung auf die Komplementaktivierung in der Lunge zurückzuführen sein, die zu einer Anaphylatoxinfreisetzung führt. Anaphylatoxin setzt dann Histamin und Serotonin frei. Die Permeabilität verringert sich nach 8 h. Nach 24 h sind

die Gefäße semipermeabel.(69) Der Volumenmangel sowie der Schmerz stimulieren das Nebennierenmark. Katecholamine werden vermehrt ausgeschüttet, es kommt zur Zentralisation des Kreislaufs und unter Ausbildung einer anaeroben Stoffwechsellage zur metabolischen Azidose. Die Katecholaminausschüttung des Verbrennungsschocks ist wesentlich stärker als bei anderen Schockzuständen und kann das 20 - 30 fache der Norm erreichen.(40) Bei einer mittelschweren Verbrennung beträgt das Volumendefizit 15 - 30 % des zirkulierenden Blutvolumens. Gerade in den ersten 3 - 4 posttraumatischen Stunden sind die Verluste größer als in allen folgenden vergleichbaren Zeitabschnitten.

Das Schockstadium durch Hypovoläme, Azidose und Mikrozirkulationsstörung ist mit der Herabsetzung des kardialen Auswurfvolumens verbunden. das HZV kann während der ersten posttraumatischen Stunde 40 - 50 % unter den Normwert abfallen. Zu diskutieren ist, welchen Einfluß ein Myokardfaktor mit negativ inotroper Wirkung auf die Herzleistung hat, der kurz nach dem Trauma freigesetzt wird.(2) Mit Ahnefeld (2) hält auch Leape (35) einen "myocardial depressant factor" im Serum verantwortlich für die nicht wieder zu erreichende Normalisierung des Blutvolumens trotz erheblicher Volumengabe unmittelbar nach dem Trauma. Nach 24 h erreicht die Auswurfleistung wieder Normalwerte. Eine Hypoxie und Minderperfusion kann zum Herzstillstand führen.

Der Hämatokritwert steigt nach dem Trauma, wahrscheinlich den Plasmaabfall widerspiegelnd, rapide an.

Nach einer Analyse von Todesursachen bei Verbrennungen aus dem Jahre 1980 von Wegener (63) u.a. sterben etwa 66 % aller Verbrennungsverletzten an den Folgen eines Schocks. Die Wahrscheinlichkeit dem Verbrennungsschock zu erliegen korrelliert mit der Ausdehnung der Verbrennung.

Der Flüssigkeitsverlust erreicht sein Maximum während der ersten 24 h. Die potentielle Dauer der Hypovolämie liegt bei 2 - 3 Tagen und kann unbehandelt 1 Woche andauern. Die eigentliche Verbrennungskrankheit beginnt am 3. - 4. posttraumatischen Tag (67) u.a. mit dem Einsetzen der Regeneration des Kapillargeflechtes und dem Rückstrom der im Interstitium eingelagerten Flüssigkeit. Diese Phase umfaßt die Zeit vom Ende der Schockphase bis zur Abheilung der Verbrennungsflächen.

Durch die Stromumkehr und den Wiedereintritt des Blutvolumens aus dem EZR in die Gefäße entsteht das Problem der Hypervolämie. Mit dem Blutvolumen erfolgt eine Einschwemmung von Toxinen aus dem Gebiet der verbrannten Haut. Aus der Haut Verbrannter konnte eine Substanz isoliert werden, die auf Empfängertiere übertragen, auf diese letal wirkt. Es handelt sich dabei um einen Lipid-Protein Komplex, der durch Polymerisierung von normalerweise schon vorhandenen Lipoproteinen der Haut entsteht. Die Bildung dieses Makromoleküls (MG 3×10^6) erfolgt nur bei trockener Verbrennung, d.h. bei hoher Temperatureinwirkung mit völligem Wasserverlust der Haut.(50) Das Verbrennungstoxin scheint die Zellwandmembranen entweder endgültig zu schädigen oder deren Schädigung vorzubereiten. Es zeigt eine große Affinität zu allen Organen und löst dort seine generalisierte Toxinwirkung mit Abwehrschwäche und organischen Funktionsschäden an Lunge, Nieren, Leber, Herz und retikoloendotehlialem System aus. Die Toxinwirkung wird allge-

mein als Voraussetzung einer Infektion auf den Verbrennungsflächen und das Entstehen toxisch-septischer Zustandsbilder angesehen.

80 - 85 % der Todesfälle nach ernsthaften Verbrennungen beruhen auf einer Sepsis.(39) Bei 73 % aller Sepsiserreger handelt es sich um die gramnegativen, begeißelten Pseudomonas aeruginosa. Daneben wird eine Sepsis häufig durch Staphylokokkus aureus, Enterobacter und Proteus verursacht. Das Auftreten der Sepsis wurde von Wegener u.a. hauptsächlich nach dem 14. posttraumatischen Tag beobachtet. Zur Bakteriämie kommt es durch den Befall der verbrannten Haut, der von dort aus erfolgenden Streuung über das lymphatische System und durch direkten Eintritt der Bakterien durch die kleinen Venen der Haut. Andere Infektionsherde sind der Urogenitaltrakt nach Katheterisierung, Veneninfektionen nach venösem Zugang oder der pneumonische Lungenherd.

Findet sich einerseits eine besondere Infektionsbereitschaft des verbrannten Patienten, so ist andererseits seine Immunabwehr erheblich reduziert. Eine Untersuchung von Zellner (67) u.a. ergab, daß von 108 Patienten mit Verbrennungen 86 = 80 % mit ihren IGM und IGG Werten unter der Norm lagen. Sie entwickelten eine Hypogammaglobulinämie. Für den Immunglobulinabfall im Blut Verbrannter werden mehrere Gründe diskutiert:

1. ein erhöhter Proteinumsatz mit konsekutiver Hypoproteinämie
2. Abwanderung ins Interstitium durch Umverteilung der Flüssigkeiten
3. ein Verlust durch Exsudation.

Nach Arturson (9) u.a. finden sich im Exsudat wie auch in der Blasenflüssigkeit ähnliche IGG-Konzentrationen wie im Blut der Patienten, so daß der Verlust durch Exsudation als Ursache der niedrigen IGG-Werte überwiegen dürfte.

Während der ersten posttraumatischen Stunden zeigt sich bereits eine Verminderung der T-Zellen. Dieser Verlust der Immunkompetenz ist einerseits auf eine Überaktivität der "suppressor-T-cells" zurückzuführen. Über die Ursache dieser Überreaktivität besteht keine Klarheit. (39) Andererseits beruht der T-Zell-Abfall auf einer verminderten DNA-Synthese. Demgegenüber ist die B-Zellen-Funktion unbeeinträchtigt. (64)

Neben diesen Veränderungen der spezifischen Immunabwehr sind auch die unspezifischen Abwehrmechanismen durch das Verbrennungstrauma beeinträchtigt. Die Zellen des RES werden durch Hypoxie geschädigt oder in ihrer Funktion behindert oder blockiert. Gleichzeitig ist die Killerfunktion der Granulozyten durch eine Schädigung der Enzymsysteme beeinträchtigt.

Suba (57) fand während der ersten posttraumatischen Stunden einen Clearance Abfall der Leber und nach 24 h einen Wiederanstieg und einen folgenden Umschwung in eine hyperphagozytäre Phase und eine Periode der RES-Stimulation.

Die Schocklunge, die sich häufig am 3. - 4. Tag nach der Verbrennung entwickelt ist Folge der Minderdurchblutung während der Schockphase. Kennzeichen der Schocklunge ist die Beeinträchtigung der Ventilation, die massive Vasokonstriktion und die inadäquate kapilläre Perfusion. Das Bild der Schocklunge bei Verbrannten zeigt das pathomorphologische und pathophysiologische Bild der Schocklunge

nach einem akuten Kreislaufschock anderer Ursache. D.h. es entwickelt sich ein Gefäßwandödem, ein perivaskuläres Ödem, eine Dilatation der Lymphbahnen und eine Verbreiterung der Alveolarsepten. Die persistierende Hypozirkulation der Lungen, das interstitielle Ödem und multiple Thromben, die die Folge einer DIS sind, führen zu Nekrosen des alveolären Epithels und bedingen die Entwicklung von Mikro- und Makroatelektasen. Diese Atelektasen verursachen schwere rote Lungen, die häufig plötzliches Versterben besonders Jugendlicher verursachen.(54) Als schockbedingtes extravasales Äquivalent der Mikrothrombisierung entwickeln sich in der Lunge aleoläre hyaline Membranen. Sie lassen sich auf die vermehrte Durchlässigkeit des Lungenepithels und der Steigerung des Drucks in der Pulmonalarterie zurückführen. Pathomorphologisch werden diese Veränderungen durch Brinkmann u.a. bestätigt. Ihre Untersuchung zeigt, daß die thermischen Schäden mit reaktiven Veränderungen an den Atemwegen und im Parenchym am stärksten in den zentralen Anteilen der Lunge ausgeprägt sind.

Nach Wegener, Köhler (63) u.a. sterben etwa ein Viertel aller Patienten bei einer Ausdehnung der Verbrennung zwischen 11 und 70 % KO an einer Bronchopneumonie. Sie tritt frühestens am 2. posttraumatischen Tag auf. Sie kann sich auf dem Boden einer vorbestehenden Veränderung der Lunge oder Bronchialsystem entwickeln und wird begünstigt durch die geschwächte Infektabwehr der Verbrannten.

Bei jedem Schwerverbrannten ist auf eine direkte Inhalationsverbrennung zu achten. Es kommt zu einer verbrennungsbedingten lokalen Gewebshypoxie. Die Störungen im Respirationstrakt sind gekennzeichnet durch Obstruktion der oberen Luftwege durch Ödem infolge der direkten Hitzeeinwirkung oder durch Epitheldesquamation oder Ödem und

Exsudat infolge toxischer Rauchproduktion. Diese Vorgänge begünstigen wiederum die bakterielle Infektion.

Als schwerste Komplikation an der Niere kann es während der Schockphase durch Hypovolämie mit Vasokonstriktion und Stase zur akuten Niereninsuffizienz kommen. Man unterscheidet zwischen der oligurischen und nichtoligurischen Niereninsuffizienz. Die olligurische Niereninsuffizienz ist gekennzeichnet durch Wasserretention, Hyperkaliämie, Azidämie, Hyperphosphatämie, Harnstoff- und Kreatininanstieg im Serum. In der polyurischen Phase der Niereninsuffizienz kann der Kochsalz- und Wasserverlust zur isotonen bzw. hypotonen Dehydratation und zur Hypokaliämie führen.
Der hohe Anfall toxischer Abbsuprodukte von verbrannten Zellen belasten die Nieren in der frühesten posttraumatischen Phase zusätzlich. Die akute Niereninsuffizienz kann im Verlauf der Verbrennungskrankheit durch Sepsis, paralytischem Ileus oder Lungenembolie auftreten.(54) Histologisch sieht man Tubulusnekrosen und nach Sevitt in 5 - 10 % der zur Obduktion gelangten Verbrannten glomeruläre Mikrothromben. Neben diesen Nierenveränderungen können sich während der Verbrennungskrankheit eine Pyelonephritis und eine renale Hypertonie entwickeln.

Je umfangreicher das Ausmaß einer Verbrennung, desto häufiger entwickelt sich ein Streß-Ulcus. Dieses Streßulcus läßt sich überall im Verdauungstrakt finden. Am häufigsten sind sie im Duodenum und im Magen als sogenannte Curlingulcera zu erkennen, die am Sektionspräparat multiple ausgestanzte Defekte aufweisen.

Nach Drüner (21) sind mindestens 3 Faktoren für die Entstehung der Ulcera verantwortlich zu machen: Absolute oder relative Hyperazidität des Magensaftes, Herabsetzung der Schutzfunktion des Magenschleimes und ein stetiger Zellzerfall der Magenschleimhaut. Zwar sind die Säureverhältnisse des Magens bei der Verbrennungskrankheit fast stets im Normbereich. Die bei Verbrennungen gesicherte Mehrausscheidung von Histamin bewirkt über die Permeabilitätssteigerung der Kapillaren eine erhöhte Säurerückdiffusion, so daß im Magen in Wirklichkeit hyperazide Verhältnisse herrschen. Die Schutzwirkung des Magenschleims für die Mukosa ist herabgesetzt. Hämokonzentration und somit erhöhte Viskosität des Blutes, verstärkt durch intrakapilläre Gerinnungsvorgänge und die in Gegenwart von Säure stark gesteigerte Kontraktilität des Magens führen zur Gewebehypoxie der Magenschleimhaut, die in Verbindung mit der erhöhten Kortiko-Steroid-Ausschüttung zur Verminderung und Verschlechterung der Magenschleimhaut führt. Die Ulcera können Ursache starker Blutungen sein. Seit einigen Jahren ist das Auftreten von Ulcera während der Verbrennungskrankheit aufgrund einer verbesserten Therapie seltener geworden.

Stark Verbrannte entwickeln immer eine schwere akute Anämie. Hauptsächliche Ursachen sind die direkte Hitzeeinwirkung auf die roten Zellen, die zur Zeit der Verbrennung in den verbrannten Gebieten zirkulieren und die Erythrozytenakkumulation durch den Brand. In vitro sind Erythrozyten ab einer Temperatureinwirkung von 50° C zerstört. Andere Anämieursachen sind Blutungen ins Wundgebiet, eine durch immunologische und regenerative Störungen verursachte verlangsamte Hämoglobinsynthese und Erythropoese.

Das Herzversagen ist nach Tod durch Schock, Bronchopneumonie und Sepsis eine weitere häufige Todesursache bei Verbrannten. Zur Herzinsuffizienz kommt es durch toxisch regenerative Veränderungen der Herzmuskulatur, durch Hypervolämie, besonders in der Phase der Rückresorption, durch Hypoxämie oder durch Septikämie. Das Verbrennungstoxin oder Bakterienendotoxine können eine toxische Myckarditis hervorrufen.

Die Verbrennung führt zu erheblichen Metabolismusveränderungen. Klinisch zeigen sie die Folgen in der Tachykardie, gesteigerter Ventilation, Fieber und Gewichtsabfall bei sichtlichem Kräfte- und Muskelzerfall. Die ansteigende Hitzeproduktion und der O_2-Verbrauch sind von einem Proteinkatabolismus und einem Verlust von Fett, Wasser und Muskeln begleitet. Durch die erhöhte Gluconeogenese werden vermehrt Aminosäuren und auch Kohlenstoff verbraucht. Die Störung des Zellmetabolismus ist verbunden mit einer verminderten Glucosetoleranz und einer relativen Insulinresistenz. Der nach Verbrennungen auftretende Pseudodiabetes wird auch mit dem Auftreten einer Hyperadrenalinämie begründet. Stoffwechselsteigernd wirken wahrscheinlich die bei Verbrannten erhöhten Katecholamine. Die eigentlichen Ursachen des Hypermetabolismus sind unbekannt.

Die Veränderungen im Gerinnungssystem des Verbrannten bleiben in der Einführung unbehandelt. Die Untersuchung der Verbrauchskoagulopathie bei Verbrannten ist Gegenstand dieser Arbeit. Besondere Beobachtung gilt dabei dem Verhalten des Faktors XIII und des Antithrombins III.

2. Fragestellung dieser Arbeit

Jede Verbrennungskrankheit ist gekennzeichnet durch Veränderungen im Gerinnungssystem. Der Verbrennungsschock ist weniger von der Hämodynamik des Herzens und der großen Gefäße als von der peripheren Strombahn und den Beziehungen des Kreislaufs zu den Gerinnungsvorgängen her zu verstehen.(1)

Diese Veränderungen des Gerinnungssystems und seine Auswirkungen auf die Verbrennungskrankheit sind Ziel der vorliegenden Arbeit. Besondere Beachtung gilt dabei dem Verhalten des Antithrombins III, des Faktor XIII und der Thrombozyten. Daneben wird der Konzentrationsverlauf des Fibronogens und des Totalproteins im Patientenplasma untersucht. Berücksichtigt werden soll der Einfluß der sofort einsetzenden Frischplasmasubstitution und der antikoagulierenden Therapie auf den Verlauf der Verbrennungskrankheit.

Schließlich stellt sich die Frage, wie man die verfügbaren Parameter gewichten muß, um eine möglichst zuverlässige Aussage über die Prognose der Überlebenschance machen zu können. An welchem Krankheitstag ist diese Prognose mit der höchsten Wahrscheinlichkeit zu treffen? Welche evtl. neuen Therapiekonsequenzen ergeben sich durch dieses Wissen?

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden 24 Patienten, die mit Verbrennungsverletzungen in die Unfallklinik Duisburg während des Zeitraums von Mai 1982 bis Dezember 1982 eingeliefert wurden, untersucht. Den Patienten wurde während der ersten posttraumatischen 24 Stunden und den darauffolgenden 4 Tagen täglich Blut zur Bestimmung des Gerinnungsstatus, des pH-Wertes und des Gesamteiweißes abgenommen. Es wurde täglich die Körpertemperatur dokumentiert. Im weiteren Krankheitsverlauf wurde der Gerinnungsstatus mehrere Male, jedoch mindestens zweimal pro Woche kontrolliert.

Den Patienten war bis zur Abnahme der ersten Blutprobe weder Frischplasma, Vollblut, noch Faktor XIII substituiert worden.

Die Patienten waren zweit- und überwiegend drittgradig verbrannt. Das Ausmaß der Verbrennung betrug mindestens 11 % der Körperoberfläche und höchstens 57 % der Körperoberfläche.

Die Daten wurden nach verschiedenen Kriterien unterschiedlich gruppiert und die (Mittelwert)-Unterschiede auf ihre statistische Signifikanz hin untersucht (T-Test, Varianzanalyse, Cochran-Test). Dann wurden die Beziehungen der verschiedenen Variablen untereinander untersucht (Korrelation, multiple Korrelation, Partialkorrelation, Regression).

Bei der descriptiven Statistik wurden

a) der Verlauf der Werte über die einzelnen Tage bzw. Zeitabschnitte zur besseren Veranschaulichung bei jedem einzelnen Verletzten eingetragen.

b) Die beiden Kurvenverläufe der Gruppe der Überlebenden und der verstorbenen Patienten über die Krankheitstage 1 - 5 wurden grafisch dargestellt.

Es wurde versucht, anhand der Variablen und deren Zusammenhänge untereinander diejenigen Variablen herauszufinden, die bei entsprechender Gewichtung die beste Voraussage ermöglicht. Das bedeutete statistische Regressionskoeffizienten zu ermitteln, bzw. eine Bedeutungsrangfolge der Regression zu erhalten. Ziel war es, "diejenige Regression auszuwählen, die bei relativ geringem Erhebungsaufwand und guter Interpretierbarkeit der Ergebnisse die Variabilität des Regressanden möglichst gut aufzuklären".(44)

3.2. Erfaßte Laborparameter

3.2.1 Antithrombin III

Prinzip

Das At III ist ein alpha-2-globulin mit einem Molekulargewicht von 56 000 - 58 000.(65) Seine normale Plasmakonzentration beträgt 10 - 20 mg/dl.(12) Die Halbwertzeit wird mit 4 Tagen angegeben.(29) Gebildet wird das At III in den Hepatozyten der Leber.(26) Mit Hilfe der Immunfloureszenz konnte At III auch an der Oberfläche von Gefäßendothelien nachgewiesen werden.(19)

Das At III ist der prinzipielle Antagonist des Thrombins. Die Thrombininhibition geschieht durch Komplexbildung des Thrombins und des At III. Heparin beschleunigt diese Reaktion, wobei Heparin nicht verbraucht wird, also als Katalysator wirkt. Darüber hinaus hemmt das At III die Faktor X a-Aktivität sowie die der Faktoren XI a, IX a und XII a in einer zeitabhängigen Reaktion. Wie bei Thrombin ist die Reaktionsgeschwindigkeit der einzelnen Faktoren mit At III in Anwesenheit von Heparin verkürzt. Ferner ist At III ein Plamininhibitor und kann die hämostatische Balance zwischen Koagulation und Fibrinolyse steuern. Damit greift Antithrombin III an fast allen Stellen in das Gerinnungssystem ein.

Verfahren

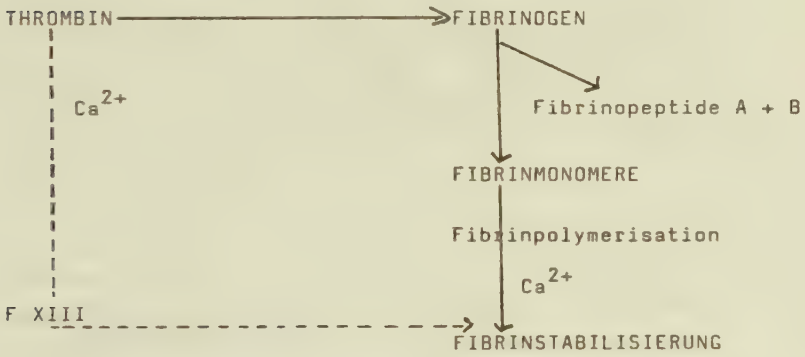
Bestimmung der At III-Aktivität photometrisch mit chromogenem Peptidsubstrat.
(Boehringer-Werke Mannheim At III Best.Nr. 263770)

3.2.2 Faktor XIII

Ziel der komplexen Reaktionen, die im Plasma zur Blutgerinnung ablaufen, ist die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin. Diese Umwandlungsreaktion wird durch die Endopeptidase Thrombin bewirkt. Thrombin spaltet aus dem Fibrinogenmolekül die Fibrinopeptide A und B ab. Es entstehen Fibrinmonomere, die endgültig durch Faktor XIII eine echte Polymerisation erfahren. Der fibrinstabilisierende Faktor XIII ist eine Transglutaminase, die in

Gegenwart von Kalziumionen Fibrin durch kovalente Bindungen festigt. Jetzt können Fibroblasten in den Defekt einwachsen und ihn endgültig durch die Bildung von Kollagenfasern decken. Somit hat der Faktor XIII einen Anteil an der Wundheilung.

Die Bildung des Faktor XIII erfolgt in der Leber.
Die Bestimmung des Gerinnungsfaktor XIII erfolgt durch das Anti-Faktor XIII-Serum nach Bohn und Haupt.(13)
Der Normalwert beträgt 70 - 120 %.



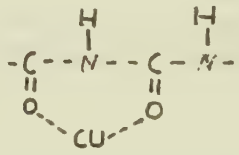
3.2.3 Bestimmungen des Fibrinogens

Die Spaltung des Fibrinogens zu Fibrinmonomeren stellt den letzten Schritt der Gerinnungskaskade dar. Es wird in der Leber gebildet. Sein Normalwert beträgt 2 - 4 g/l.
Die Bestimmung des Fibrinogens geschieht nach Clauss.

3.2.4 Bestimmung des Gesamteiweißes

Das Gesamteiweiß erfaßt alle im Plasma vorkommenden Proteine:

Albumine, Lipoproteine, Transportproteine, humorale Antikörper, Gerinnungsfaktoren, Fibrinolysefaktoren, Komplementfaktoren, Enzyme, Enzyminhibitoren.
Charakteristisch für alle Proteine ist die Peptidbindung



Im alkalischen Lilieu lagern sich Kupferionen an die Peptidbindung an. Dabei entsteht ein violetter Farbstoff. Die Intensität der Färbung ist direkt proportional der Proteinkonzentration. Die Extinction der Farblösung wird mit einem Spectralphotometer mit Hg-Filter (546 nm) gemessen. Der Normalwert beträgt 6,2 - 8,0 g/l.

3.2.5 Bestimmung der Thrombozyten

Die Thrombozyten spielen bei der primären Blutstillung eine Rolle. Am Ort des Defektes aggregieren sie und bilden so einen ersten Propf, in dem es sekundär zur Gerinnung kommt.

Die Anzahl der Thrombozyten wird aus EDTA-Blut in einem Partikelzählgerät durch Änderung der Impedanz ermittelt (Coulter Counter Mod. S-QC).
Der Normalwert beträgt 150 - 450/pl.

3.2.6 Bestimmung des pH-Wertes

Während des gesamten Aufenthaltes der Patienten auf der Intensivstation wurden mehrmals täglich die Blutanalysen bestimmt.
Der pH-Wert ist definiert als der negative Logarithmus der Aktivität der Wasserstoffionen. Der pH-Wert wird elektrometrisch mit einer Glaselektrode gemessen. Wichtig ist die vorangehende Eichung der empfindlichen Glaselektrode mit Präzisionspuffer bei 37^{o} C.
Normalwert: 7,4 $\pm$ 0,04.

3.2.7 Temperaturkontrolle

Die Körpertemperatur der Patienten wurde täglich mehrmals rektal gemessen. Jeweils der Tageshöchstwert wurde dokumentiert.

4. Ergebnisse

4.1 Kasuistik

1. Patient

Der 49-jährige Patient wurde mit einer Verbrennung von insgesamt 42,5 % der Körperoberfläche aufgenommen. Davon waren 4 % der Körperoberfläche zweitgradig und 38,5 % drittgradig verbrannt.
Zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigte der Patient eine ausgeprägte Schocksymptomatik ohne meßbaren Blutdruck und mit einer Körpertemperatur von weniger als 36°C. Der Patient mußte kontrolliert beatmet werden. Die Kaliumwerte lagen hoch, der Harnstoff ebenfalls.

Am Ende der Schockphase hatte sich der Verletzte cardiopulmonal stabilisiert. Laborchemisch war er unauffällig bis auf eine Tendenz zur Hypokaliämie. Am 6. Krankheitstag wurden die Nekrosen der Verbrennungswunde abgetragen. Der postoperative Verlauf war zuerst unauffällig. Am 8. Krankheitstag hatten sich die Blutgaswerte verschlechtert. Die Körpertemperatur stieg auf 40°C an. Am 9. Krankheitstag verschlechterte sich der Allgemeinzustand des Patienten schlagartig. Er verstarb aufgrund eines Herz-Kreislauf-Versagens.

Das Antithrombin III war während der ersten 4 posttraumatischen Tage mit Werten zwischen 40 % und 53 % deutlich erniedrigt. Obwohl vom 3. Krankheitstag an Frischplasma substituiert wurde, stieg das Antithrombin III erst am 5. Krankheitstag auf 83 % an.

Der Faktor XIII-Wert lag initial bei 75 % und sank am 3. Tag auf 25 %. Unter Faktor XIII-Substitution stieg der Wert langsam auf 100 % an, sank aber postoperativ am 7. Tag erneut auf 75 %. Der Patient hatte vom 2. posttraumatischen Tag an eine ausgeprägte Thrombozytopenie.
Das Fibrinogen lag zu Beginn mit 1,4 g/l deutlich unterhalb des Normenwertes und stieg bis zum 7. Krankheitstag auf 5,2 g/l an. Der Patient wurde mit Frischplasma, Liquemin und Faktor XIII behandelt.

Krankheits-tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
At III	40	42	40	53	82		
Faktor XIII	75	50	25	50	100		75
Fibrinogen	140	105	360	400	450		520
Thrombozyten	193	72	65	33	250	59	58
T°	39,8	39,4	39,2	36,6	38,8	39,6	39,6
Totalprotein	3,30	5,0	5,4	6,1	6,1	6,6	6,7
pH	7,20	7,37	7,44	7,44	7,45	7,37	7,36
Frischplasma-substitution			3x250	2x250	2x250	1x250	
Liquemin		10.000	10.000	10.000		6.000	6.000
Faktor XIII-Substitution			1.250	2.500			

2. Patient

Der Patient wurde mit einer Verbrennung von 27 % der Körperoberfläche aufgenommen. Davon waren 9 % der Körperoberfläche zweitgradig und 18 % der Körperoberfläche drittgradig verbrannt.
Bei Aufnahme zeigte der Patient eine mäßige Schocksymptomatik. Nach einem zunächst komplikationslosen Verlauf der akuten Schockphase zeigt der Patient ab dem 7. Krankheitstag zunehmend septische Temperaturen. Die angelegte Blutkultur ergab hämolysierende Streptokokken und Pseudomonas aeroginosa. Ab dem 10. Krankheitstag wurde ein Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Blut festgestellt, die unter forcierter Deorese rückläufig waren. Es bestanden jedoch weiterhin hochseptische Temperaturen bis zu 40,6°C. Nach antibiotischer Therapie erfolgte eine vorübergehende Besserung des septischen Zustandsbildes. Ab dem 25. Krankheitstag zeigten sich jedoch wieder septische Temperaturen, sowie ein erneuter Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Blut. Zudem kam es zu einer zunehmenden Ateminsuffizienz.

Der Faktor XIII zeigte einen Ausgangswert von 100 %, fiel am 3. und 4. Tag auf 75 % und am 8. Tag auf 30 %, einhergehend mit zunehmender septischer Körpertemperatur, so daß 1250 E substituiert wurden. Anschließend lag der F XIII im Referenzbereich.
Die Thrombozytenzahlen zeigten zu Anfang niedrige Normalwerte, fielen am 9. Krankheitstag auf einen Minimalwert von 77.000 pro cmm und stiegen dann kontinuierlich auf Normalwerte an.
Während des gesamten stationären Aufenthaltes wurden dem Patienten Liquemin und wiederholt Frischplasma verabreicht.

Der Patient wurde am 29. Krankheitstag wegen eines drohenden Nierenversagens zur erforderlichen Dialyse-Behandlung in ein

anderes Krankenhaus verlegt, wo er unter septischen Temperaturen und starker Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen aufgrund eines irreversiblen Herz- und Kreislaufstillstandes verstarb.

Krankheitstag	1.	2.	3.	4.	8.	9.	11.	15.	18.	22.	25.	29.
At III	66	54	84	109	81	75	124	116	100	81	77	57
XIII	100	100	75	75	30	70	100	75	100	75	100	75
Thrombos	165	166	174	167	138	77	160	291	259	329	354	255
Fibrinogen	1,6	2,3	3,7	4,27	3,06	4,6	3,76	4,81	3,81		4,0	
T°	38,6	38,7	39,0	37,9	39,4	39,4	39,5	39,6	39,8	39,7	40,5	39,3
pH	7,35	7,39	7,38	7,39	7,41	7,41	7,40	7,44		7,387		7,40
Fakt. XIII						1250 E		750 E				
Liquemin	10.000	10.000		10.000	10.000	15.000	10.000	10.500 2 x	7.500 2 x	7.500 2 x		7.500
Frischplasma			750 ml	250 ml		750 ml	250 ml					500 ml
Totalprotein	5,5	5,3	6,2	6,6	6,7	6,75	6,2	6,6	7,1	6,1	7,2	5,3

3. Patient

Der 48-jährige Patient wurde mit einer Verbrennung von 57 % der Körperoberfläche aufgenommen. Davon waren 20 % zweitgradig und 30 % drittgradig verbrannt.

Die Schockphase überstand der Patient ohne Komplikationen. Am 5. Krankheitstag stellte sich Erbrechen ein. Das Befinden des Patienten verschlechterte sich rapide. Bis zum 6. Krankheitstag waren die harnpflichtigen Substanzen im Blut stark angestiegen. Der Patient verstarb aufgrund eines Herzstillstandes.

Das AtIII sank von 69 % am 1. Tag auf 43 % am 2. Tag. Es wurde Frischplasma substituiert. Daraufhin war das AtIII während des gesamten Krankheitsverlaufes normalwertig. Der Faktor XIII und das Fibrinogen lagen stets im Referenzbereich. Die Thrombozyten hatten einen Ausgangswert von 135.000 und fielen dann auf stark thrombozytopenische Werte. Der Patient wurde mit Liquemin und Frischplasma behandelt.

Krankheits-tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.
XIII	100	75	75	110	75	75
At III	63	43	32	109	109	101
Fibrinogen	200	170	310	335	395	450
T°	37,8	36,6	37,8	38,2	37,0	38,2
	5,7	6,1	6,4	6,8	6,7	8,7
Fakt.XIII-Substitution						
Frischplasma		500	250		250 3 x	
Thrombos	135	96	98	60	85	94
Liquemin	6.000 1 x	6.000	6.000 8.000	8.000 2 x	8.000 2 x	8.000 2 x

4. Patient

Der 59-jährige Patient kam mit einer Verbrennung von insgesamt 46 % der Körperoberfläche zur Aufnahme, wovon 36 % zweitgradig und 10 % drittgradig verbrannt waren.

Der Patient überstand die Schockphase komplikationslos. Der Allgemeinzustand war im folgenden unauffällig. Am 18. Krankheitstag verschlechterte sich der Zustand des Patienten jedoch. Er wurde ateminsuffizient und mußte assistiert und kontrolliert beatmet werden. Der Zustand des Patienten besserte sich nicht mehr. Er verstarb am 20. Krankheitstag.

Initial hatte das AtIII einen Wert von 69 %. Vom 2. Krankheitstag an wurde dem Patienten fortlaufend Frischplasma substituiert. Dennoch sank das AtIII auf 43 % bzw. 59 %. Am 4. Krankheitstag lag es mit 83 % innerhalb des Normbereiches, am 5. Tag sank es erneut auf 33 %. Bis zum Tod des Patienten lag es anschließend im Referenzbereich.

Der Faktor XIII sank von 100 % am 1. Krankheitstag auf 75 % am 2. Krankheitstag und schließlich auf 25 % am 3. Krankheitstag. Dem Patienten wurden am 3. Tag 20.500 E Faktor XIII verabreicht, so daß sich bis zum 11. Tag die Werte im Normalbereich bewegten. Am 11. Tag war der Faktor XIII erneut auf 50 % gefallen. Danach stieg er unter Frischplasmasubstitution wieder auf 75 % an. Der Patient entwickelte während der ersten 5 Krankheitstage eine Thrombozytopenie. Danach stiegen die Thrombozytenzahlen leicht an bis zum 14. Tag, an dem sie innerhalb des Referenzbereiches erneut fielen. Das Fibrinogen war anfangs normalwertig, stieg mit dem 4. Tag auf Werte von mehr als 5 g/l und fiel danach wieder ab.

Krankheits-tag	1.	2.	3.	4.	5.	9.	11.	13.	14.
At III	69	43	59	83	33	86	67	99	79
Faktor XIII	100	75	25	75	100	75	50	75	75
Thrombos	165	91	61	67	87	171	197	351	282
Fibrinogen	290	265	420	500	590	520	520	520	360
T°	39,6	38,4	38,0	38,4	39,2	39,2	38,8	39,6	38,4
pH		7,41	7,41		7,42	7,38	7,39	7,41	7,33
Fakt.XIII-Substitution			2.500 E						
Liquemin	2 x 7	2 x 7		2 x 5	2 x 5	2 x 5	2 x 5	2 x 5	2 x 5
Frischplasma		2 x 250	2 x 250	250	2 x 250	250	250		
Totalprotein	4,8	5,4	5,9	6,1	6,7	6,2	6,1	6,4	

5. Patient

Der 46-jährige Patient kam mit einer verbrannten Körperoberfläche von insgesamt 32,5 % zur Aufnahme, davon waren 17,5 % zweitgradig und 15 % drittgradig verbrannt.

Der Patient überstand die Schockphase ohne Komplikationen. Der Gerinnungsstatus zeigte zu Anfang einen At IIII-Wert von 62 % der bis zum 5. Krankheitstag auf 107 % anstieg. Der Faktor XIII zeigte mit 75 % einen niedrigen Normalwert. Auch die Thrombozytenzahlen waren bis zum 11. Krankheitstag niedrig normal. Mit dem 9. Krankheitstag verschlechterte sich der Allgemeinzustand des Patienten. Er zeigte einen Anstieg der Körpertemperatur auf mehr als 39°, einen Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Blut und ein deutlich rechts verbreitertes Herz im Röntgenbild. Das Geschehen war begleitet von einem Abfall des At III auf 60 % und des Faktors XIII auf 50 %. Gleichzeitig zeigten die Thrombozytenzahlen mit 84.000 pro cmm eine Thrombozytopenie an. Faktor XIII-Substitution und Vollblutgabe bewirkten eine mäßige Verbesserung des Gerinnungsstatus.

Die sich etwa mit dem 15. Krankheitstag ausbildende Sepsis des Patienten war erneut von einem Abfall des Faktor XIII auf 50% begleitet. Dem Patienten wurde Faktor XIII und Frischplasma substituiert, so daß der Gerinnungsstatus am folgenden Tag Normalwerte anzeigte. Der Patient wurde fortlaufend mit Liquemin behandelt. Am 19. Krankheitstag verstarb der Patient infolge eines septischen Schocks mit septischem Myokardschaden.

Krankheits-tag	2.	3.	4.	5.	8.	9.	12.	15.	16.
Thrombos	219	165	171	179	248	193	154	327	307
T°	37,8	38,6	38,2	38,4	39,8	39,6	39,0	39,5	39,5
Fibrinogen	560	360	500	450	500	450	590	500	330
At III	62	67	85	107	73	60	83	104	99
Faktor XIII	75	75	75	75	100	50	75	50	100
Totalprotein	6,70	7,10	7,0	7,1	7,5	7,3	7,4	7,8	7,5
pH	7,35	7,38	7,43	4,40	7,36	7,45	7,42	7,46	7,38
Frischplasma-substitution		2x250	2x250					2x250	
Liquemin	7.500	7.500	7.500	7.500	7.500	7.500	7.500	7.500	7.500
Faktor XIII-Substitution						1.250E		1.250E	

6. Patient

Der 16-jährige Patient wurde mit einer Verbrennung von insgesamt 30 % der Körperoberfläche aufgenommen. Davon waren 28 % drittgradig und 2 % zweitgradig verbrannt.

Der Patient zeigte zum Zeitpunkt der Aufnahme eine starke Schocksymptomatik mit einer metabolischen Azidose und einem systolischen RR von 80 mm Hg sowie Ateminsuffizienzzeichen. Erst mit dem 4. Krankheitstag besserte sich der Allgemeinzustand. Am 6. Krankheitstag wurde der Patient operiert. Am 7. Krankheitstag wurden Staphylococcus aurius im Blut nachgewiesen. Die harnpflichtigen Substanzen im Blut stiegen an. Die Körpertemperatur erhöhte sich auf 39°C. Der Allgemeinzustand verschlechterte sich bis zum 13. Krankheitstag. Der Patient starb aufgrund eines Herz-Kreislauf-Versagens.

Der Faktor XIII zeigte einen Ausgangswert von 100 % und fiel dann am 3. Tag auf 75 %. Durch Substitution konnte er auf 100 % erhöht werden, zeigte aber am 10. Tag nur noch 50 % und am 12. Tag nur noch 25 %, obwohl Faktor XIII mit 1.250 E substituiert worden waren.

Die At III-Werte lagen während des gesamten Krankheitsverlaufs mit Werten um 50 % deutlich unter dem Normalwert. Nur am 5. Krankheitstag zeigte der At III-Wert 109 %, nachdem 1.500 ml Frischplasma substituiert worden waren.
Der Patient hatte schon während der Schockphase mit Thrombozytenzahlen von 150.000 und 125.000 subnormale Werte angezeigt. Danach bildete er eine deutliche Thrombozytopenie aus.

Das Fibrinogen bewegte sich im Bereich der Normalwerte. Während des gesamten Krankheitsverlaufs wurden dem Patienten Liquemin und wiederholt Frischplasma verabreicht.

Krankheits-tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	10.	12.
Thrombos	150	125	75	77	76	107	120	92	86
T°	39,8	37,4	37,8	37,4	38,0	39,5	38,8	38,4	38,4
Fibrinogen	180	190	330	450	325		450	500	500
At III	47	48	54	48	109		75		58
Faktor XIII	100	75	50	50	100		100	50	25
Totalprotein	4,4	5,4	6,0	6,6	6,5	8,2	7,9	4,7	6,8
pH	7,2	7,27	7,39	7,37	7,41	7,38	7,40	7,49	7,27
Frischplasma-substitution			2x250	2x250	2x250	250		250	250
Liquemin		8.000 E	8.000 E		4.000 E	7.500 E	7.500 E		
Faktor XIII-Substitution				1.250E				1.250E	1.250E

7. Patient

Der 42-jährige Patient wurde mit einer Verbrennung von insgesamt 46 % der Körperoberfläche aufgenommen. Davon waren 38,5% drittgradig und 7,5 % zweitgradig verbrannt.

Die Schockphase überstand der Patient ohne Komplikationen. Eine starke Hämaturie verschwand noch während der Schockphase. Mit dem 4. Krankheitstag entwickelte der Patient Fieber mit Temperaturen von 42°C. Das Fieber dauerte während des gesamten Krankheitsverlaufs mit Temperaturen um 39°C an.

Der Patient zeigte am 7. Tag Zeichen einer Schocklunge und war kardial instabil. Die harnpflichtigen Substanzen im Blut stiegen an. Die Blutkultur wies Staphylokokken und am 8. Krankheitstag Bakterien der Serratia-Gruppe nach. Der Patient verstarb am 14. posttraumatischen Tag an toxischem Herz-Kreislauf-Versagen.

Bei Aufnahme zeigte der Faktor XIII einen Ausgangswert von 100 %. Am 2. Tag war er auf 50 % gesunken und stieg unter Substitution auf Werte zwischen 75 % und 100 % wieder an. Am 12. Tag war der Faktor XIII auf 25 % abgesunken.

Das At III hatte einen Ausgangswert von 102 % und sank dann auf Werte von zum Teil deutlich unter 50 % ab. Am 9. Krankheitstag war das At IIIauf 25 % abgesunken. Am Todestag auf 17 %.

Das Fibrinogen erhöhte sich während der ersten Tage im Sinne einer Hyperfibrinogenämie und fiel mit dem 12. Tag auf Normalwert herab.
Der Patient wurde mit Liquemin, Frischplasma und Vitamin K behandelt.

Krankheits-tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	9.	12.	13.	14.
Faktor XIII	100	50	75	100	75	75	100	25	100	100
At III	102	69	40	49	60	54	25	44	43	17
Fibrinogen	275	290	500	540	620	500	470	420	450	380
Thrombos	210.000	110	72	75	74	89	70	70	52	40
T°	38,6	40,2	39,0	42,0	39,4	39,2	38,6	38,8	39,0	38,0
pH	7,31	7,37	7,38	7,34	7,42	7,36	7,30	7,35	7,38	7,29
Faktor XIII-Substitution		1x1250E						2.500E		
Liquemin	1x10.000	1x7.500 1x10.000	2x7.500	1x7.500 1x4.000	1x7.500	1x7.500 1x3.500	2x7500			
Frischplasma-substitution		2x250				250	250	2x250	250	250
Totalprotein	7,6	6,1	5,3	6,1	6,0	5,5	5,8	7,0	6,7	6,3

8. Patientin

Die 64-jährige Patientin kam mit einer Verbrennung von 20 % der Körperoberfläche zur Aufnahme. Es waren davon 11 % drittgradig und 9 % zweitgradig verbrannt.

Die Patientin überstand die Schockphase gut. Auch der weitere Verlauf war komplikationslos, so daß sie am 5. Krankheitstag operiert werden konnte. Am 12. Krankheitstag kam es unvermittelt zu Atem- und Kreislaufstillstand. Die Reanimation war jedoch erfolgreich. Im folgenden Verlauf stiegen die harnpflichtigen Substanzen an, außerdem trat eine Arrhythmie mit einem AV-Block 3. Grades auf. Der Allgemeinzustand war im folgenden als schlecht zu bezeichnen, so daß die Patientin kontrolliert beatmet werden mußte. Es lag eine Hirnschädigung durch die Anoxie während des Herzstillstandes vor. Die Patientin verstarb am 32. Tag nach dem Unfallgeschehen.

Das AtIII hatte einen Ausgangswert von 96 %. Am 3. posttraumatischen Tag war es auf 48 % gesunken. Nach Plasmasubstitution stieg es geringfügig, sank aber schon am 6. Krankheitstag erneut auf 50 %. Am 20. Krankheitstag war es auf 20 % gesunken. Erneut konnte durch Plasmasubstitution eine kurzfristige Anhebung der Werte erreicht werden. Am 27. Tag war das At III mit 39 % erneut deutlich zu niedrig.

Der Faktor XIII war von 100 % am 1. Tag auf 50 % am 6. Krankheitstag gesunken. Am 13. Tag lag es trotz Faktor XIII-Substitution bei 30 %. Nach wiederholter Faktor XIII-Substitution stieg der Wert auf 100 % an. Mit dem zunehmend sich verschlechternden Allgemeinzustand der Patientin sank der Faktor XIII letztlich am 27. Krankheitstag.

Die Thrombozytenzahlen erreichten am 2. und 3. Krankheitstag thrombozytopenische Werte. Sie stiegen dann auf Normalwerte an. Mit dem 24. Krankheitstag entwickelte die Patientin erneut eine Thrombozytopenie, die bis zu ihrem Tod andauerte.

Das Fibrinogen war während des 5. - 10. Krankheitstages größer als 5 g/l. Während der übrigen Zeit waren die Fibrinogen-Werte normal. Die Patientin wurde mit Frischplasma, Liquemin und Faktor XIII behandelt.

Krankheits-tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	9.	13.	16.	20.	23.	27.
Faktor XIII	100	100	100	100	75	50	50	30	50	100	50	25
At III	96	79	48	66	79	50		67	95	20	93	39
Fibrinogen	400	300	300	475	500	500	580	450	420	460	380	350
t°	38,0	37,8	38,2	38,8	38,0	39,2	39,6	38,6	39,2	38,4	39,4	39,0
pH	7,36	7,38	7,44	7,37	7,37	7,39	7,34	7,49	7,38	7,36	7,35	7.39
Totalprotein	6,0	5,5	5,8	5,7	5,4	5,4	5,9	5,4	5,9	5,5	6,0	5,8
Faktor XIII-Substitution						1.250	1.250		1.250		1.250	
Frischplasma-substitution		250	500	250	250	250	250					500
Liquemin	2x5000	2x5000	2x5000	2x5000	2x5000	2x5000	2x5000	2x5000	2x5000	2x5000	2x5000	2x5000
Thrombos	297	180	129	113	162	149	211	225	336	357	175	87

9. Patientin

Die 57-jährige Patientin wurde mit einer Verbrennung von 32 % der Körperoberfläche eingeliefert. Es waren 24 % der Körperoberfläche drittgradig und 8,5 % der Körperoberfläche zweitgradig verbrannt.

Die Schockphase überstand die Patientin relativ gut. Die angelegte Blutkultur ergab am 6. Krankheitstag Staphylokokken. Am 13. Krankheitstag wurden die Nekrosen abgetragen. Gleichzeitig mußte die Patientin beatmet werden. Mit dem 19. Krankheitstag entwickelte die Patientin hohe Körpertemperaturen. Eine Pilzinfektion konnte nachgewiesen werden. Die harnpflichtigen Substanzen waren erhöht. Die Patientin entwickelte septische Körpertemperaturen. Am 24. Tag zeigte die Blutkultur Staphylococcus aurius. Die Leber war stark vergrößert tastbar. Das Röntgenbild zeigte Zeichen einer zentralen Stauung im Lungenbild. Die Patientin verstarb am 28. Krankheitstag.

Das At III lag mit 62 % am 1. Krankheitstag gering unter der Normalgrenze. Am 2. Tag war es auf 24 % gesunken. Unter Frischplasmasubstitution konnte es auf 77 % ansteigen. Es fiel am 6. Krankheitstag wieder auf 54 %. Postoperativ war es am 17. Krankheitstag auf 28 % gefallen. Unter Frischplasmasubstitution wurde es jedoch wieder normalwertig, um mit dem zunehmend sich verschlechternden Allgemeinzustand der Patientin wieder unterhalb des Normalbereiches zu fallen.

Der Faktor XIII fiel von 100 % am 1. auf 75 % am 2. Tag und auf 50 % am 7. Tag, so daß 1.250 E Faktor XIII-Konzentrat substituiert wurden. Postoperativ sank es am 7. Krankheitstag erneut auf 50 %, erholte sich kurzfristig und sank am 26. Krankheitstag wieder auf 50 %. Durch Substitution konnte es am 27. Krankheitstag auf 100 % ansteigen, es fiel aber am

Todestag der Patientin erneut auf 75 %. Die Patientin entwickelte posttraumatisch eine Thrombozytopenie, die während des gesamten Krankheitsverlaufs bestand.

Das Fibrinogen war am 1. und 2. Tag erniedrigt und stieg dann auf Normalwerte an.

Die Patientin wurde mit Frischplasma, Liquemin und Faktor XIII behandelt.

Krankheits-tag	1.	2.	5.	6.	8.	13.	17.	21.	23.
At III	62	24	77	54	106	76	28	64	78
Faktor XIII	100	75	75	50	75	75	50	80	50
Thrombos	120	106	128	93	115	126	171	109	94
Fibrinogen	240	180	420	510	475	400	400	560	430
T°	38,2	38,8	38,8	35,2	39,0	39,0	40,0	39,4	39,2
pH	7,32	7,36	7,33	7,38	7,42	7,32	7,31	7,38	7,39
Faktor XIII-Substitution				1.250					
Liquemin	15.000	10.000							2x7.500
Frischplasma-substitution		250		500			750		
Totalprotein		5,4	5,2	5,7	5,9	8,0	6,0	5,8	5,9

10. Patientin

Die 30-jährige Patientin wurde mit einer Verbrennung von insgesamt 50 % der Körperoberfläche aufgenommen. Davon waren ungefähr jeweils die Hälfte zweit- und drittgradig verbrannt.

Während der Schockphase fiel der Blutdruck der Patientin auf nicht mehr meßbare Werte. Im weiteren Verlauf entwickelte die Patientin einen Spannungspneumothorax links. Der Blutdruck verbesserte sich am 5. Tag. Am 8. Krankheitstag zeigte eine deutliche Polyurie eine beginnende Niereninsuffizienz an. Im folgenden blieb der systolische Blutdruck unter 100 mm Hg. Die Patientin verstarb am 10. Krankheitstag unter den Anzeichen eines Herz-Kreislauf-Versagens.

Das AT III lag initial bei 20 %. Nach Plasmasubstitution konnte es auf 70 % ansteigen. Am Todestag lag es bei 32 %. Trotz Plasmasubstitution fiel der Faktor XIII von initial 75 % auf 25 % am Todestag. Das Fibrinogen zeigte keine pathalogischen Werte. Die Thrombozytenzahlen lagen am 1. Tag bei 400.000 pro ccm. Die Patientin entwickelte mit dem 4. Krankheitstag eine deutliche Thrombozytopenie.
Die Patientin wurde während der ersten beiden und der letzten beiden Krankheitstage mit Liquemin behandelt.

Krankheits-tag	1.	2.	3.	4.	5.	9.	
At III		23	42	71	53	32	
Faktor XIII		75	75	50	50	25	
Thrombos	361	213	139	96	74	43	
T^{o}	38,6	39,6	39,8	36,0	37,8	38,4	
pH							
Faktor XIII-Substitution				1.250		1.250	
Liquemin	2x5.000	2x5.000	2x5.000				
Frischplasma-substitution			500	500	500		
Totalprotein		4,9	6,1	5,0	5,5	6,7	
Fibrinogen		200	360	300	250	450	

II. Patient

Der 17-jährige Patient wurde mit einer Verbrennung von 19 % der Körperoberfläche eingeliefert. Davon waren 13 % zweitgradig und 6 % drittgradig verbrannt.

Der Patient überstand die Schockphase ohne Komplikationen. Auch im weiteren Krankheitsverlauf war das Allgemeinbefinden des Patienten gut.
Der Patient konnte am 26. Krankheitstag auf die Allgemeinstation verlegt werden.

Initial lag das At III bei 84 %. Am 2. Krankheitstag sank es auf 52 %. Es stieg nach Frischplasma-Substitution auf Normalwerte an und sank am 19. Krankheitstag erneut auf 52 %. Nach Frischplasma-Substitution erreichte es Normalwerte.

Der Faktor XIII war bis zum 15. Krankheitstag normalwertig. Dann sank er auf 50 %, stieg auf 75 % am 19. Krankheitstag an und sank postoperativ am 22. Krankheitstag erneut auf 50 %. Während der ersten 8 Krankheitstage entwickelte der Patient eine Thrombozytopenie. Anschließend waren die Thrombozytenwerte im Referenzbereich. Am 1. und 2. Krankheitstag hatte der Patient Fibrinogenwerte von 1,2 und 1,7 g/l. Dann stiegen die Werte auf 4 g/l an.
Der Patient wurde mit Liquemin und Frischplasma behandelt.

Krankheits-tage	1.	2.	3.	4.	5.	6.	8.	12.	15.
At III	84	52	70	77	120	95	74	76	107
Faktor XIII	75	100	75	75	100	75	75	75	50
Fibrinogen	120	170	360	400	500	500	450	450	500
Thrombozyten	160	120	105	103	181		181	361	208
T°	38,0	38,2	38,8	38,4	38,6	38,4	39,2	38,8	38,0
Totalprotein	5,5	5,9	6,4	5,7	6,5		6,5	6,5	7,2
pH	7,32	7,34	7,34	7,34					
Frischplasma-substitution	250	2x250							
Liquemin	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000	
Faktor XIII-Substitution									

Krankheits-tage	19.	22.	26.
At III	52	130	96
Faktor XIII	75	50	75
Fibrinogen	500	450	450
Thrombozyten	388	298	215
T^{o}	38,2	37,5	37,2
Totalprotein	7,1	7,1	6,9
pH	7,37		7,34
Frischplasma-substitution			
Liquemin			
Faktor XIII-Substitution			

12. Patient

Der 17-jährige Patient wurde mit einer zweitgradigen Verbrennung von 22,5 % der Körperoberfläche aufgenommen.

Nach Ablauf der Schockphase war der Allgemeinzustand des Patienten gut. Lediglich am 4. Krankheitstag fieberte der Patient und hatte eine Körpertemperatur von 39,6°C, die sich jedoch schnell normalisierte.
Bereits am 8. Krankheitstag konnte der Patient auf eine Normalstation verlegt werden.

Die Faktor XIII-Werte bewegten sich im Referenzbereich. Der Initialwert war mit 75 % niedrig normal.
Das At III fiel am 2. Krankheitstag auf 53 %, nach Frischplasma-Substitution stieg es rasch wieder auf Normalwerte an.
Die Thrombozytenzahlen fielen von 200.000 pro ccm am 1. Tag auf 101.000 am 3. Tag und erneut von 183.000 am 4. Tag auf 126.000 am 5. Tag. Danach normalisierte sich der Thrombozytenwert.
Das Fibrinogen stieg von anfänglich 200 g/l auf 500 g/l.

Der Patient wurde bis zum 4. Krankheitstag mit Liquemin behandelt. Es erfolgte am 2. Tag eine einmalige Frischplasma-Substitution.

Krankheits-tage	1.	2.	3.	4.	5.	6.	8.
Faktor XIII	75	75	74	100	100	75	
At III	79	53	95	84	120	95	
Thrombozyten	200	114	101	183	126		260
Gesamtprotein	4,80	6,1	6,7	6,0	6,1		6,1
T^{o}	38,2	38,0	39,6	39,6	38,8	38,2	37,0
pH							
Fibrinogen	180	250	290	500	500	500	
Liquemin	1x5.000 1x7.500	7.500	7.500	7.500			
Faktor XIII-Substitution							
Frischplasma-substitution		250					

13. Patient

Der 44-jährige Patient wurde mit einer Verbrennung in einer Gesamtausdehnung von insgesamt 25 % der Körperoberfläche aufgenommen. Davon waren 23 % drittgradig und 2 % zweitgradig verbrannt.
Die Schockphase überstand der Verletzte gut. Die Körpertemperatur stieg am 3. und 4. Krankheitstag auf über 40°C an. Die Blutkultur war jedoch steril. Der Patient war somnolent und mußte kontrolliert beatmet werden. Die Ergebnisse der laborchemischen Untersuchungen lagen im Normbereich. Das postoperative Allgemeinbefinden des Patienten war gut, so daß am 22. und 26. Krankheitstag weitere Nekrosen abgetragen werden konnten. Der weitere Krankheitsverlauf war komplikationslos. Am 48. Krankheitstag konnte der Patient aufeine Normalstation verlegt werden.

Das At III lag posttraumatisch bei 9 %, stieg unter Frischplasma-Substitution auf 43 % und sank am 3. Krankheitstag zeitgleich mit einem Anstieg der Körpertemperatur auf 40°C erneut auf 32 %. Unter Frischplasma-Substitution stieg das At III kontinuierlich an und erreichte mit dem 9. posttraumatischen Tag Normalwerte.

Der Faktor XIII hatte einen Ausgangswert von 100 %. Während der 4. - 9. Krankheitstage sank er auf 75 %. Anschließend stieg erneut auf 100 % und veränderte sich dann nicht mehr.

Bis zum 10. Krankheitstag hatte der Patient eine Thrombozytopenie. Danach stiegen die Thrombozytenzahlen an und blieben im Referenzbereich.

Das Fibrinogen hatte am 2. Krankheitstag mit einem Wert von 1,5 g/l seinen Minimalwert. Es stieg dann kontinuierlich an,

um am 9. Krankheitstag mit 6,5 g/l eine Hyperfibrinogenämie. Danach lagen die Werte für das Fibrinogen bis zum 27. Krankheitstag mit Schwankungen im Normberèich, anschließend erreichten sie wieder Werte von $\geq$ 5 g/l. Bis zur Verlegung des Patienten auf die Normalstation hatte sich der Gerinnungsstatus des Patienten wieder normalisiert.

Krankheits-tage	1.	2.	3.	4.	5.	6.	9.	13.
At III	9	43	32	49	42	58	101	93
Faktor XIII	100	100	100	75	75	75	75	100
Thrombozyten	70	84	89	77	70	112	148	200
Fibrinogen	150	230	450	500	490	460	620	400
T°	38,6	39,4	40,3	40,4	39,4	39,5	39,0	39,4
pH	7,367	7,44	7,379	7,40	7,478	7,434	7,389	7,450
Faktor XIII-Substitution								
Liquemin	1x8.000	2x8.000					1x7.000	
Frischplasma-substitution		500	500		500	500		
Totalprotein	6,0	6,75	6,50	6,7	6,5	6,3	5,9	6,75

Krankheits-tage	14.	16.	20.	23.	27.	28.	30.	34.
At III	67	89	78	101	98	96	89	103
Faktor XIII	100	100	100	100	100	100	100	100
Thrombozyten	237	223	334	344	160	174	190	194
Fibrinogen	440	2,4	3,8	4,9	3,0	3,2	4.9	5,6
T°	39,4	38,9	38,4	38,9	39,2	38.7	38,2	38.3
pH	7,402	7,449	7,417	7,405	7,406	7,439	7,376	7.422
Faktor XIII-Substitution								
Liquemin	2x7.000	2x7.000		2x7.000	2x7.000	1x3.500 1x7.000	2x7.000	
Frischplasma-substitution	500							
Totalprotein	6,7	5,9	6,5	6,2	6,7	6.6	6,0	6,5

Krankheits-tage	37.	40.	44.	
At III	73	79	93	
Faktor XIII	100	100	75	
Thrombozyten	260	263	304	
Fibrinogen	6,29	6,8	3,1	
T°	39,0	38,0	37,2	
pH	7,415			
Faktor XIII-Substitution				
Liquemin				
Frischplasma-substitution				
Totalprotein	6,4	6,75	6,2	

14. Patient

Der 41-jährige Patient wurde mit einer Verbrennung von insgesamt 18 % der Körperoberfläche aufgenommen. Davon waren 10 % zweitgradig und 8 % drittgradig verbrannt.

Die Schockphase verlief komplikationslos. Im weiteren Verlauf zeigte der Patient einen guten Allgemeinzustand. Der Gerinnungsstatus zeigte bis auf eine einmalige Erhöhung des Fibrinogens am 10. Krankheitstag auf 5,4 g/l keine Besonderheiten. Die Thrombozyten lagen unmittelbar posttraumatisch bei 180.000 pro mm^3 und stiegen dann kontinuierlich an. Der Patient wurde fortlaufend mit Liquemin behandelt. Eine Frischplasma- oder Faktor XIII-Substitution erfolgte nicht. Am 10. Krankheitstag konnte er von der Intensivstation auf eine periphere Station verlegt werden.

Krankheits-tage	1.	2.	3.	4.	5.	10.
Faktor XIII	100	100	100	100	100	75
At III	86	86	90	100	126	118
Thrombozyten	259	269	190	180	204	371
Fibrinogen	300	420	470	500	450	540
T°	38,2	37,9	40,2	39,4	39,6	37,6
pH	7,37	7,39	7,42			
Totalprotein	6,9	6,6	6,7	7,2	7,0	6,3
Liquemin	2x8.000	2x8.000	2x8.000	2x8.000 (1x5.000)	4x5.000	3x5.000
Frischplasma-substitution						
Faktor XIII-Substitution						

15. Patient

Der 36-jährige Patient wurde mit einer Verbrennung von insgesamt 19,5 % der Körperoberfläche aufgenommen. Davon waren 16,5 % zweitgradig und 3 % drittgradig verbrannt.

Der rechte Ober- und Unterarm des Patienten war derartig verbrannt, daß eine Oberarmamputation erforderlich wurde. Trotz der Operation war der Zustand des Patienten am Ende der Schockphase stabil. Obwohl der Patient bis zum 14. Krankheitstag eine Körpertemperatur von über 38°C hatte - im Blut waren am 5. Krankheitstag Staphylokokken und am 12. Krankheitstag Corynebakterien nachgewiesen worden - war sein Allgemeinbefinden als gut zu bezeichnen. Er konnte am 61. posttraumatischen Tag entlassen werden.

Die Werte des Gerinnungsstatus lagen während des gesamten Krankheitsverlauf im Referenzbereich. Nur unmittelbar postoperativ sank der Faktor XIII einmal auf 50 %. Die Thrombozytenzahlen bewegten sich ebenfalls im Bereich der Normalwerte.
Das Fibrinogen stieg postoperativ zweimal auf Werte von mehr als 50 g/l. Während der gesamten Krankheitsdauer zeigte es ansonsten Werte zwischen 2 g/l und 4,5 g/l.

Der Patient wurde fortgesetzt mit Liquemin behandelt. Eine Faktor XIII-Substitution oder Frischplasmasubstitution erfolgte nicht.

Krankheits-tage	1.	2.	3.	4.	5.	6.	9.	10.
At III	130	88	118	95	95	97	105	110
Faktor XIII	100	75	75	75	50	75	100	100
Thrombozyten	241	263	151	234	164	100	295	308
Fibrinogen	265	270	420	500	470	560	420	370
T°	38,8	38,6	38,2	39,1	38,9	39,5	39,1	38,4
pH	7,271	7,40	7,423	7,418	7,350	7,405	7,427	7,451
Faktor XIII-Substitution								
Liquemin	2x9.000	2x9.000	2x9.000					
Frischplasma-substitution								
Totalprotein	(5,6) 6,4	5,8	6,75	7,3	6,8	7,0	8,5	8,3

Krankheits-tage	13.	20.	23.	34.	37.	
At III	108	99	70	101	138	
Faktor XIII	100	75	100	100	100	
Thrombozyten	381		269	252	335	
Fibrinogen	530	400	390	5,8	4,9	
T°	39,1	37,0	37,2	37,4	37,4	
pH	7,352					
Faktor XIII-Substitution						
Liquemin						
Frischplasma-substitution						
Totalprotein	8,1	6,75	6,6	6,0	6,4	

16. Patient

Der 14-jährige Patient kam mit einer Verbrennung von 28 % der Körperoberfläche zur Aufnahme. Davon waren 15 % drittgradig und 13 % zweitgradig verbrannt.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme bestand eine erhebliche Haematurie. Die Nekrosenabtragung erfolgte am 3. Krankheitstag. Der postoperative Verlauf war unauffällig. Die fibrilen Temperaturen konnten unter antibiotischer Behandlung gesenkt werden. Am 10. Krankheitstag wurde eine Unterarmamputation durchgeführt. Der postoperative Verlauf war wiederum unauffällig, so daß der Patient am 14. Tag erneut operiert werden konnte.

Das At III hatte einen Ausgangswert von 81 %. Es sank am 2. und 3. Tag auf 54 % ab und stieg nach Frischplasmasubstitution auf 61 % am 4. Tag an. Anschließend lag es im Referenzbereich.

Der Faktor XIII war während des gesamten Krankheitsverlaufs normal. Lediglich am 10. Krankheitstag lag es postoperativ bei 50 %, so daß Faktor XIII substituiert wurde.

Die Thrombozyten fielen von 304.000 am 1. Krankheitstag auf 139.000 am 4. Krankheitstag, sie stiegen dann kurzfristig unter Plasmasubstitution an und sanken erneut auf 119.000 am 8. Krankheitstag bzw. 126.000 am 9. Krankheitstag. Postoperativ stiegen die Thrombozytenzahlen kontinuierlich an und erreichten am 20. Krankheitstag einen Gipfel mit 586.000, um dann wieder Normalwerte zu erreichen.
Das Fibrinogen lag während des gesamten Krankheitsverlaufs im Normalbereich.
Der Patient wurde mit Frischplasma, Liquemin und Faktor XIII behandelt.

Krankheits-tage	1.	2.	3.	4.	5.	6.	9.	10.	11.
Faktor XIII	100	100	100	100	100	75		79	50
At III	81	54	54	61	86	79	67		71
Thrombozyten	304	190	165	139	152	175	126	182	228
Fibrinogen	235	235	370	450	450	450	400		440
T^{o}	39,0	36,2	40,6	37,0	38,0	40,6	39,0	39,8	39,0
pH	7,36	7,35	7,40	7,40	7,42	7,41	7,43	7,45	7,46
Totalprotein	7,0	5,9	5,7	6,0	6,7	7,1	5,6	6,7	6,7
Faktor XIII-Substitution								750	1.250
Frischplasma-substitution	4x250		250	3x250					
Liquemin	5.000	2x5.000	5.000	2x5.000					

Krankheits-tage	15.	18.	21.	
Faktor XIII	100	100	100	
At III	104	74	82	
Thrombozyten	365	526	502	
Fibrinogen	450	505	400	
T°				
pH				
Totalprotein	6,6	7,4	7,2	
Frischplasma-substitution	250		250	
Liquemin	2x5.000	2x5.000	2x5.000	
Faktor XIII-Substitution				

17. Patientin

Die 17-jährige Patientin wurde mit einer Verbrennung von insgesamt 30 % der Körperoberfläche aufgenommen. Davon waren 9 % drittgradig und 21 % zweitgradig verbrannt.

Nach einem komplikationslosen Verlauf der Schockphase stieg die Körpertemperatur auf 40°C und mehr. Am 8. Krankheitstag konnten im Blut Corynebakterien und hämolysierende Streptokokken A nachgewiesen werden. Die Patientin wurde antibiotisch behandelt, das Fieber blieb aber mit Temperaturen von annähernd 40°C weiterhin hoch. Ab dem 22. Krankheitstag erbrach die Patientin sich wiederholt. Erst am 25. Tag normalisierte sich die Temperatur vorübergehend und der Allgemeinzustand der Patientin konnte als gut bezeichnet werden. Mit dem 30. Tag stiegen die Temperaturen erneut an. Am 43. Krankheitstag konnte die Patientin trotz erhöhter Körpertemperatur von der Intensivstation auf eine periphere Station verlegt werden.

Das At III betrug initial 76 % und fiel am 2. Tag auf 63 %. Nach Frischplasmasubstitution stieg es auf Werte von mehr als 70 % an. Während des gesamten Krankheitsverlaufs fiel es lediglich postoperativ am 24. Tag auf 60 %. Nach Plasmasubstitution erreichte es bis zur Entlassung der Patientin 100 %. Der Faktor XIII zeigte keine pathologischen Werte.

Die Patientin entwickelte mit dem 3. Tag eine Hyperfibrinogenämie mit Werten zwischen 5,8 bis 7,2 g/l. Am 26. Tag normalisierte sich das Fibrinogen und blieb dann weiterhin im Normbereich.
Die Thrombozytenzahlen waren anfangs niedrig normal. Sie stiegen dann leicht an und hielten sich während des gesamten Krankheitsverlaufs im Referenzbereich.
Die Patientin wurde fortlaufend mit Liquemin behandelt.

Krankheits-tage	1.	2.	3.	4.	5.	9.	12.	16.
At III	76	63	72	70	75	81	77	89
Faktor XIII	100	100	100	100	100	100	100	100
Thrombozyten	186	209	147	152	199	182	319	411
Fibrinogen	2,9	4,2	5,8	6,5	7,2	4,8	5,6	
T^{o}	38,2	38,2	39,2	38,5	39,6	39,2	39,6	40,4
pH								
Faktor XIII-Substitution								
Liquemin	6.000	2x6.000	2x6.000	2x6.000	2x6.000	2x6.000	2x6.000	1x8.000 1x10.000
Frischplasma-substitution			500			250	250	
Totalprotein	6,7	5,5	6,0	6,5	6,8	7,4	7,1	6,9

Krankheits-tage	19.	21.	24.	26.	33.	37.
At III	79	100	60	60	89	100
Faktor XIII	100	100	75	75	75	100
Thrombozyten	378	382	308	190	250	230
Fibrinogen	7,1		4,4	4,4	3,5	2,42
T°	39,4	39,6	38,4	40,2	39,2	39,6
pH						
Faktor XIII-Substitution						
Liquemin	2x10.000	1x5.000	2x10.000	2x10.000		
Frischplasma-substitution				250		
Totalprotein	6,4	6,0	7,0	7,2	7,0	7,0

18. Patientin

Die 22-jährige Patientin wurde mit einer zweit- und drittgradigen Verbrennung in einer Gesamtausdehnung von 30 % der Körperoberfläche aufgenommen.

Sie überstand die Schockphase komplikationslos. Am 3. Krankheitstag stieg die Körpertemperatur auf 39°C an. Das Fieber konnte unter antibiotischer Therapie gesenkt werden. Der gesamte Krankheitsverlauf verlief im übrigen komplikationslos, so daß die Patientin am 28. Tag von der Intensivstation verlegt werden konnte.

Das At III, der Faktor XIII und das Fibrinogen bewegten sich im Bereich der Normalwerte. Lediglich am 3. Krankheitstag, an dem die Patientin fibrile Körpertemperaturen entwickelte, sank das At III einmalig auf 68 %.
Die Thrombozytenwerte waren bis zum 12. Krankheitstag stärkeren Schwankungen im Bereich der Normalwerte unterworfen. Dann entwickelte die Patientin eine Thrombozytose mit Werten von zum Teil mehr als 750.000 pro mm^3. Erst am 28. Krankheitstag sanken die Thrombozytenwerte auf 400.000 pro mm^3. Die Patientin wurde fortlaufend mit Liquemin behandelt.

Krankheits-tage	1.	2.	3.	4.	5.	7.	11.
Faktor XIII	100	100	75	75	75	100	100
At III	121	121	111	68	88	117	110
Fibrinogen	230	300	400	400	450	480	360
Thrombozyten	275	200	212		334	248	254
pH	7,41	7,38	7,388				7,43
T°	36,6	37,8	39,0	39,6	39,6	39,0	38,6
Totalprotein	5,5	5,5	5,5	5,5	6,0	5,9	6,8
Liquemin	1x7.000	2x7.000	2x7.000	2x7.000	2x7.000	1x8.500 1x7.000	2x8.500
Frischplasma-substitution							
Faktor XIII-Substitution							

Krankheits-tage	14.	17.	21.	
Faktor XIII	75	75	100	
At III	69	128	107	
Fibrinogen	310	205	460	
Thrombozyten	551	786	765	
PH				
T°	38,8	38,0	36,8	
Totalprotein	6,3	6,5	6,3	
Liquemin				
Frischplasma-substitution				
Faktor XIII-Substitution				

19. Patientin

Die 44-jährige Patientin wurde mit einer zweit- und drittgradigen Verbrennung mit einer Gesamtausdehnung von 11 bis 12 % der Körperoberfläche eingeliefert.
Bei Aufnahme zeigte die Blutgasanalyse eine deutliche Azidose.
Die Schockphase sowie der weitere Krankheitsverlauf verlief ohne Komplikationen, so daß die Patientin am 17. Krankheitstag auf eine Normalstation verlegt werden konnte.

Das At III war am 2. Tag auf 36 % abgesunken. An allen weiteren Krankheitstagen war das At III normal.
Der Faktor XIII-Wert zeigte einen Ausgangswert von 100 %, sank dann auf 75 % und fiel postoperativ am 5. Tag auf 50 %, so daß 1.500 E Faktor XIII substituiert wurden. Danach stieg der Faktor XIII auf 100 % an. Am 14. Krankheitstag war er wiederum auf 50 % abgefallen.
Die Thrombozytenzahlen waren anfangs normalwertig, erreichten dann postoperativ am 5. Tag einen Niedrigwert von 130.000 und stiegen dann kontinuierlich an. Am 14. Krankheitstag lagen die Thrombozytenwerte bei 550.000.
Das Fibrinogen lag fortwährend im Referenzbereich.
Die Patientin wurde mit Liquemin und wiederholter Frischplasmasubstitution behandelt.

Krankheits-tage	1.	2.	3.	4.	5.	7.	10.
Faktor XIII	100	75	100	100	50	100	75
At III	71	36	91	99	83	120	95
Thrombozyten	247	192	157	148	130	184	357
Fibrinogen	220	300	450	450	430	450	400
T°	38,4	39,0	38,4	39,0	39,0	38,8	39,0
pH	7,25	7,40	7,40	7,40	7,39	7,39	7,38
Totalprotein	5,8	6,8	6,7	7,2	7,9	7,0	7,9
Faktor XIII-Substitution							
Frischplasma-substitution		250	2x250	250	250	250	
Liquemin	5.000		5.000	2x5.000	7.500	2x5.000	2x5.000

20. Patientin

Die 20-jährige Patientin wurde mit einer Verbrennung von 17 % der Körperoberfläche aufgenommen. Davon waren 14 % zweitgradig und 3 % drittgradig verbrannt.

Die Schockphase verlief ohne Besonderheiten. Der Allgemeinzustand der Patientin war als gut zu bezeichnen. Die Körpertemperatur war fortlaufend fibril. Postoperativ war sie am 19. Krankheitstag auf Werte von über 40°C angestiegen. Sie sank unter antibiotischer Therapie auf subfibrile Temperaturen. Am 32. Krankheitstag konnte die Patientin auf eine Normalstation verlegt werden.

Bis zum 4. Krankheitstag lag das At III unterhalb des Normalwertes. Im weiteren Krankheitsverlauf schwankte das At III innerhalb des Referenzbereiches relativ stark.

Der Faktor XIII war initial auf 50 % und 25 % am 4. Krankheitstag deutlich zu niedrig, so daß 2.500 E Faktor XIII-substituiert wurden. Während der übrigen Krankheitsdauer konnte er sich im Bereich des normalen halten.
Zu Anfang entwickelte die Patientin mit Thrombozytenzahlen zwischen 93.000 und 140.000 eine Thrombozytopenie, mit dem 7. Tag stiegen die Thrombozytenzahlen kontinuierlich an und erreichten dann Höchstwerte von 85.000. Danach waren die Thrombozytenwerte normal.
Das Fibrinogen zeigte keine Auffälligkeiten. Die Patientin wurde mit Liquemin und Frischplasmasubstitution behandelt.

Krankheits-tage	1.	2.	3.	4.	5.	6.	10.	20.	30.
Faktor XIII		50	50	25	50	100	75	100	75
At III		64	77	50	70	103	87	103	96
Fibrinogen		300	380	420	500	400	360	350	370
Thrombozyten	175	141	146	100	93	145	402	374	230
T°	38,8	39,0	38,2	38,5	37,4	38,8	39,0	40,7	36,7
pH									
Faktor XIII-Substitution					2.500				
Liquemin	2x5.000	2x5.000	2x5.000	5.000		7.500	3.500	3x5.000	2x5.000
Frischplasma				250	500	250			
Totalprotein	5,8	4,7	6,2	7,4	7,3	7,3	8,3	7,2	6,5

21. Patient

Der 28-jährige Patient wurde mit einer Verbrennung von insgesamt 32 % der Körperoberfläche eingeliefert. Davon waren 22 % zweitgradig und 10 % drittgradig verbrannt.

Der Patient überstand die Schockphase ohne Komplikationen. Am 3. Tag war Blut im Stuhl aufgetreten. Rektoskopisch konnte ein Ulcus festgestellt werden. Nach einem sonst komplikationslosen Krankheitsverlauf konnte der Patient am 31. Krankheitstag auf eine Normalstation verlegt werden.

Gerinnungsstatus

Die Körpertemperatur des Patienten lag zwischen 38,5 und 39,5° C. Lediglich am 7. Tag war die Temperatur einmalig ohne erkennbare Ursache auf 40,4°C angestiegen.

Das At III hatte einen Ausgangswert von 71 %, sank am 2. Tag auf 60 % und stieg dann nach Plasmasubstitution auf Normalwerte an.
Der Faktor XIII blieb während der ersten 10 Krankheitstage im Normalbereich. Am 11. Krankheitstag war der Wert auf 50 % gesunken, so daß substituiert werden mußte. Danach sank der Wert am 19. Tag erneut auf 50 % herab. Es wurde Frischplasma substituiert. Postoperativ bis zur Verlegung von der Intensivstation lag der Faktor XIII im Referenzbereich.
Die Thrombozytenzahlen sanken zu Anfang innerhalb der Normwerte. Mit dem 6. Krankheitstag stiegen sie wieder an, am 11. Krankheitstag hatte sich eine Thrombozytose ausgebildet, die während des gesamten Krankheitsverlaufs anhielt.

Das Fibrinogen stieg von anfänglich Normalwerten auf Werte zwischen 500 und 590 während des 4. bis 7. Tages an. Danach zeigte das Fibrinogen Normalwerte.
Der Patient wurde mit Ausnahme des 12. Krankheitstages bis zum 18. Krankheitstag mit Liquemin behandelt.

Krankheits-tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Faktor XIII	100	75		83	100	77	75
At III	71	60		83	98	112	95
Fibrinogen	260	300		530	540	500	515
Thrombozyten	273	285	172	170	168	200	236
T°	38,6	37,8	39,3	38,6	39,6	39,3	40,4
pH	7,306	7,378	7,364	7,412	7,443		7,452
Faktor XIII-Substitution							
Liquemin	7.000	7.000	2x7.000	2x7.000	2x7.000	2x7.000	2x7.000
Frischplasma-substitution				250			
Totalprotein	6,5		5,9	5,9	6,1	6,3	6,1

Krankheits-tag	11.	14.	19.	21.	26.
Faktor XIII	50	75	50	75	75
At III	104	105	127	107	135
Fibrinogen	450	400	395	400	325
Thrombozyten	556	841	464	639	580
T°	38,0	37,8	37,4	36,8	37,4
pH					
Faktor XIII-Substitution	1250		1250		
Liquemin	2x7.000	2x7.000			
Frischplasma-substitution					
Totalprotein	7,4	6,75	6,8	6,5	6,6

22. Patient

Der 51-jährige Patient wurde mit einer verbrannten Körperoberfläche von insgesamt 23 %, davon 6 % erstgradig und 17 % zweitgradig, eingeliefert.
Der Patient wurde 4 Stunden nach dem Unfall im guten Allgemeinzustand in die Abteilung für Brandverletzte aufgenommen. Der Heilverlauf auf der Intensivstation war komplikationslos, so daß der Patient diese bereits am 12. Krankheitstag verlassen konnte.

Das At III lag am Unfalltag mit 38 % deutlich unter dem Normalwert, erreichte am 2. Tag mit 23 % seinen Minimalwert und stieg dann unter Frischplasmasubstitution auf Normalwerte an.
Der Faktor XIII zeigte einen Initialwert von 100 %, fiel am 3. und 4. Krankheitstag auf 50 % und stieg mit dem 5. Krankheitstag auf Normalwerte an.
Die Thrombozytenzahlen zeigten nur am 3. Krankheitstag einen subnormalen Wert und waren sonst normal.
Das Fibrinogen stieg von anfänglich 2,5 g/l kontinuierlich auf 7,1 g/l am 12. Tag an.
Bis zum 2. Tag erhielt der Patient 3 x 7.000 E Liquemin. Ab dem 3. Tag erhielt er 2 x 5.000 E Heparin-Ca/Tag.

Krankheits-tag	1.	2.	3.	4.	5.	9.	12.
At III	38	23	27	72	86	74	81
Faktor XIII	100	100	50	50	75	100	100
Thrombozyten	147	156	115		168	322	
Fibrinogen	250	290	380	390	480	5,2	7,1
T^{o}	38,2	39,1	39,4	39,4	38,0	39,2	39,6
pH	7,38	7,42	7,38				
Faktor XIII-Substitution							
Liquemin	7.000	2x7.000					
Frischplasma-substitution		250	500				
Totalprotein	5,0	6,0	6,3		6,75	6,75	

23. Patient

Der 18-jährige Patient wurde mit einer Verbrennung von insgesamt 45 % der Körperoberfläche aufgenommen. Davon waren 22 % zweitgradig und 23 % drittgradig verbrannt.

Die Schockphase verlief komplikationslos. Der Patient hatte bis zur Verlegung auf eine Normalstation fibrile Temperaturen.
Am 6. Krankheitstag konnten im Blut Enterokokken und E.coli nachgewiesen werden. Am 9. Krankheitstag war die Blutkultur keimfrei. Im Urin des Patienten konnten am 18. Krankheitstag Pseudomonas nachgewiesen werden. Der weitere Krankheitsverlauf war komplikationslos, so daß der Patient am 32. Tag auf eine Normalstation verlegt werden konnte.

Initial lag der Faktor XIII bei 100 %. Am 3. Tag fiel er auf 50 %. Nach Frischplasmasubstitution stieg er auf 100 % an. Im weiteren Krankheitsverlauf blieb der Faktor XIII im Referenzbereich und sank lediglich zweimal postoperativ auf 50 %.
Das At III hatte einen Initialwert von 52 %, stieg langsam bis zum 4. Krankheitstag nach Frischplasmasubstitution auf 73 % an. Postoperativ sank es am 5. Tag auf 49 % und am 20. Tag auf 61 %. Im weiteren Krankheitsverlauf konnte sich das At III nach Frischplasmasubstitution im Referenzbereich halten.
Der Patient entwickelte während der ersten 6 Krankheitstage eine Thrombozytopenie mit einem Niedrigstwert von 71.000. Danach stiegen die Thrombozyten an und es entwickelte sich eine Thrombozytose mit Werten von mehr als 600.000. Bezüglich des Fibrinogen zeigte sich keine Auffälligkeiten.
Der Patient wurde fortlaufend mit Liquemin behandelt. Wiederholt wurde Frischplasma substituiert.

Krankheits-tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	10.
Faktor XIII	100	100	50	100	75	75	75
At III	52	56	60	73	49	67	67
Fibrinogen	200	220	360	470	500	450	450
Thrombozyten	280	122	81	71	93	124	464
T^{o}	38,3	39,4	38,3	39,6	39,5	39,2	37,5
pH							
Faktor XIII-Substitution							
Liquemin	1x10.000 1x 7.500	2x7.500					2x7.000
Frischplasma-substitution		500	500		500	500	
Totalprotein	5,5	4,85	5,50	5,40	6,70	4,00	7,70

Krankheits tag	10.	13.	17.	20.	24.	27.	31.
Faktor XIII	75	50	75	75	75	50	75
At III	67	73	94	71	103	120	115
Fibrinogen	450	400	450	390	320	440	360
Thrombozyten	464	650	681	681	526	335	616
T^{o}	37,5	39,3	38,5	37,8	39,1	37,8	38,2
pH							
Faktor XIII-Substitution						1250	
Liquemin	2x7.000			2x7.000	2x7.000	2x7.000	
Frischplasma-substitution				250			
Totalprotein	7,70	7,00	7,20	7,20	7,10	6,70	5,60

24. Patientin

Die 52-jährige Patientin wurde mit einer Verbrennung in einer Gesamtausdehnung von 20 % der Körperoberfläche aufgenommen. Davon waren 5 % zweitgradig und 15 % drittgradig verbrannt.
Die Schockphase überstand die Patientin ohne Komplikationen. Am 4. Krankheitstag wurde die Patientin operiert. Postoperativ stieg die Körpertemperatur aufgrund einer Besiedlung der transplantierten Haut mit haemolysierenden Streptokokken. Im weiteren Krankheitsverlauf lag die Körpertemperatur zwischen 38°C und 40°C. Die Blutkultur war stets steril. Der Allgemeinzustand der Patientin besserte sich fortlaufend. Nach mehreren Hauttransplantationen konnte die Patientin am 35. Krankheitstag auf die Normalstation verlegt werden.

Das At III lag posttraumatisch bei 100 %. Es sank im weiteren Krankheitsverlauf lediglich am 4. Krankheitstag mit 58 % auf einen Wert außerhalb des Normalbereichs.
Der Faktor XIII lag initial bei 100 %, sank am 9. und 15. Krankheitstag auf 50 %, während des übrigen Krankheitsverlaufs lag der Faktor XIII im Normalbereich.
Das Fibrinogen sowie die Thrombozytenzahlen bewegten sich im Referenzbereich.
Die Patientin wurde mit Frischplasma und Liquemin behandelt.

Krankheits-tag	1.	2.	3.	4.	5.	9.	12.
Faktor XIII	100	100	100	100	75	50	100
At III	100	83	74	58	111	78	
Thrombozyten		278	249	192	212	307	
Fibrinogen	450	340	450	500	315	580	470
T°	38,4	38,8	38,2	39,6	39,2	39,4	38,4
pH	7,39	7,41	7,42	7,40	7,43		7,43
Totalprotein	6,1	6,2	6,6	5,9	5,9	6,3	
Liquemin	2x5.000	2x5.000	7.500	5.000	10.000	10.000	10.000
Frischplasma-substitution			2x250	2x250	2x250		
Faktor XIII-Substitution							

4.2. Gesamtergebnisse

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Streuungen (s)

Gesamtes Patientenkollektiv

Krankheitstage 1.-5.	$\bar{x}$	s
AT III	71.65	25.68
Faktor XIII	82,82	21.70
Thrombos (x 1000)	156.19	67.43
Temperatur	38.65	o.91
Fibrinogen	368.20	127.20
Totalprotein	6.11	o.91
Alter	36.25	15.89
Verbrennung %	30.19	11.86

Krankh.tag		1.	2.	3.	4.	5.
AT III	$\bar{x}$	73.76	57.00	68.oo	74.39	85.10
	s	28.08	22.98	25.11	19.14	25.90
Fak.XIII	$\bar{x}$	95.45	84.38	75.00	79.92	79.35
	s	9.87	17.77	23.84	22.20	19.44
Thrombo	$\bar{x}$	211.52	166.17	132.63	123.23	147.42
x 1000	s	69.48	64.98	50.17	52.86	64.46
Temp.	$\bar{x}$	38.52	38.42	38.89	38.69	38.70
	s	o.68	o.94	o.80	1.25	o.76
Fibrino-	$\bar{x}$	239.76	272.29	394.09	465.52	469.35
gen	s	80.77	96.27	69.19	73.47	98.73
Total-	$\bar{x}$	5.86	5.75	6.13	6.32	6.49
protein	s	1.08	o.62	o.50	o.66	o.65

Korrelationsmatrix

(zusammengefaßte Werte vom 2.-4. Krankheitstag)

Variable		Tot/überl. 1	Alter 2	Verbr.% 3	XIII-Subst. 4	Plasma-Sub. 5	AT III 6	Fak.XIII 7	Thrombo 8	Temp. 9	Fibrin 10	Totalprot. 11
Tot/überleb.	1											
Alter	2	-.497										
Verbr.%	3	-.590	.101									
XIII-Subst.	4	-.497	.033	.636								
Plasma-Sub.	5	-.211	-.068	.443	.407							
AT III	6	.292	-.176	-.258	-.378	-.446						
Faktor XIII	7	.308	.021	-.279	-.582	-.173	.254					
Thrombo	8	.454	-.130	-.494	-.472	-.541	.546	.428				
Temperatur	9	.294	,078	-.109	-.010	-.212	-.175	.150	-.069			
Fibrin	10	.372	-.114	-.237	-.275	-.348	.378	.248	.491	.293		
Totalprot.	11	.199	.207	-.441	-.547	-.218	.331	.250	.288	.119	.421	

Multiple Regression

Prognoseberechnung aufgrund von Regressionsgleichungen

Die allgemeine Formel der linear kombinierten Regressionsgleichung in Abweichungsform lautet:

$z_K = \beta_1 z_{1i} + \beta_2 z_{2i} + \beta_3 z_{3i} + \beta_4 z_{4i} + \ldots$ wobei:

z_K = z-Wert des Prognosekriteriums (tot/überlebend)

$z_{1..4i}$ = z-Wert des Patienten i in den Prädiktoren 1...4..

$\beta_{1..4}$ = Beta-Gewichte der Prädiktoren 1...4..

Prädiktoren	Beta-Gewichte	
Verbr. %	- 0.54	In die Prognoseberechnung wurden die zusammengefaßten Werte der Krankheitstage 2.-4. einbezogen.
Alter	- 0.47	
Thrombo	0.37	
Temperatur	0.28	
Fibrin	0.28	
Faktor XIII	0.23	Die Patienten Nr.1-10 sind verstorben, Nr.11-24 überlebten.
AT III	0.21	
Totalprotein	0.11	

Prädiktor(en)	Richtige Prognose	Fehlprognosen bei Pat.Nr.
1. Verbr.%	79,2 %	2, 6, 8, 21, 23
2. Alter	70,8 %	6,10,13,14,19,22,24
3. Thrombo	62,5 %	2,5,10,11,12,13,19,20,22
4. Temperatur	70,8 %	7,11,15,16,17,20,21
5. Fibrin	58,3 %	4,5,7,11,12,16,18,20,22,23
6. Faktor XIII	66,7 %	2,3,8,9,15,20,21,22
7. AT III	62,5 %	2,3,5,8,14,16,20,22,23
8. Verbr.% + Alter	83,3 %	2, 6, 22, 23
9. AT III + Faktor XIII	66,7 %	2,3,5,8,13,20,21,22
10. Verbr. + Alter + Thrombo	79,2 %	2, 6, 13, 22, 23
11. Verbr. + Alter + Temp.	95,8 %	6
12. Verbr. + Alter + Fibrin	87,5 %	6, 22, 23
13. Verbr. + Alter + F.XIII	83,3 %	2, 6, 22, 23
14. Verbr. + Alter + AT III	75,0 %	2,6,13,21,22,23
15. Verbr. + Alter + Thrombo + Temperatur	91,7 %	2, 23

Prognosetabellen

In die Prognosetabellen sind die Gewichtszahlen der 4 Regressoren eingearbeitet. Es müssen nur die entsprechenden Punktzahlen addiert bzw. subtrahiert werden. Auszugehen ist dabei von den Durchschnittswerten der Krankheitstage 2.-4. Werte über 0 (+ Werte) prognostizieren 'überlebend', Werte unter 0 (- Werte) prognostizieren 'tot'.

Verbr.%	Punkte	Alter	Punkte	Thrombo	Punkte	Temp.	Punkte
56	-118	62	-79	270	+88		
54	-109	60	-72	260	+81		
52	-100	58	-66	250	+75		
50	- 91	56	-60	240	+68		
48	- 82	54	-54	230	+61		
46	- 73	52	-48	220	+54	39.4	+22
44	- 64	50	-42	210	+48	39.3	+20
42	- 54	48	-36	200	+41	39.2	+17
40	- 45	46	-30	190	+34	39.1	+14
38	- 36	44	-24	180	+27	39.0	+11
36	- 27	42	-18	170	+20	38.9	+ 8
34	- 18	40	-12	160	+14	38.8	+ 6
32	- 9	38	- 6	150	+ 7	38.7	+ 3
30	0	36	0	140	0	38.6	0
28	+ 9	34	+ 6	130	- 7	38.5	- 3
26	+ 18	32	+12	120	-14	38.4	- 6
24	+ 27	30	+18	110	-20	38.3	- 8
22	+ 36	28	+24	100	-27	38.2	-11
18	+ 45	26	+30	90	-34	38.1	-14
16	+ 54	24	+36	80	-41	38.0	-17
14	+ 64	22	+42	70	-48	37.9	-20
12	+ 73	20	+48	60	-54	37.8	-22
10	+ 82	18	+54	50	-61	37.7	-25

Varianzanalysen

Jede der eindimensionalen Varianzanalysen wurde auf der Basis von max. 120 Werten berechnet (24 Pat. mit je 5 Messwerten in jedem Parameter).

- Die Prüfgröße F bezieht sich auf das Verhältnis der Varianz zwischen den Gruppen zur Varianz innerhalb der Gruppen (zw/in).
- df = Freiheitsgrade der Varianzen (zw/in)
- Signifikanzgrade: - : nicht signifikant
  + : 5 % -Signifikanzniveau erreicht
  + + : 1 % - " "
  + + + : 0,1 % " "

Bei Vorliegen eines signifikanten Ergebnisses bedeutet dies: Die Varianz zwischen den 'Gruppen' ist signifikant größer als innerhalb der 'Gruppen'. Die Messwerte in den einzelnen Parametern wurden auf 6 verschiedene Arten gruppiert:

1. Patienten (24): Es wird geprüft, ob die Varianz zwischen den Patienten mit den (zusammengefaßten) 5 Werten in einem Parameter größer sind als innerhalb der jeweils 5 Werte der Patienten.
2. Tage (5): Vergleich der Varianz zwischen den 5 Krankheitstagen gegenüber innerhalb der Krankheitstage.
3. Tot/überl.: Vergleich der Varianz zwischen den beiden Patientengruppen tot/überlebend gegenüber der Varianz innerhalb der Gruppen.
4. Verbr.%-Stufen: Es wurden 5 Gruppen gebildet von Patienten, die mit 10-19 %, 20-29 %, 30-39%, 40-49%, 50-59 % der Körperoberfläche verbrannt waren.
5. Fak.XIII-Subst.: Es wurden 2 Gruppen gebildet: a) Werte an den Tagen, an denen Faktor XIII bei einem Patienten substituiert wurde, b) Werte der Tage, an denen nicht Faktor XIII substituiert wurde.
6. Plasma-Subst.: Unterscheidung der beiden Gruppen wie bei 5., nur bezogen auf Plasma-Substitution.

Tafel : Varianzanalysen

Nr. Gruppen	df zw/in	Var.zw/Var.in = F	Signif.
AT III			
1. Patienten	23/89	1531/434	3,52	++
2. 5 Tage	4/108	2465/592	4,16	++
3. tot/überl.	1/111	2815/640	4,40	+
4. 5 Verbr.Stufen	4/108	1524/627	2,43	+
5. F.XIII-Subst.	1/111	1242/654	1.90	-
6. Plasma-Subst.	1/111	5196/618	8,40	++
Faktor XIII			
1. Patienten	23/92	779/368	2,12	++
2. 5 Tage	4/112	1355/418	3,24	+
3. tot/überl.	1/114	2445/433	5,64	+
4. Verbr.stufen	4/111	513/448	1,14	-
5. F.XIII-Subst.	1/114	8756/378	23,17	++
6. Plasma-Subst.	1/114	1239/444	2,79	-
Thrombozyten			
1. Patienten	23/93	11371/2858	4,00	++
2. Tage	4/112	27971/3710	7,54	++
3. tot/überl.	1/115	41579/4224	9,84	++
4. Verbr.stufen	4/112	13397/4230	3,17	+
5. F.XIII-Subst.	1/115	55346/4105	13,48	++
6. Plasma-Subst.	1/115	77408/3913	19,78	++
Fibrinogen			
1. Patienten	23/89	19415/15345	1,26	-
2. Tage	4/108	258731/7198	35,95	++
3. tot/überl.	1/111	33392/16026	2,08	-
4. Verbr.stufen	1/108	20836/16009	1,30	-
5. F.XIII-Subst.	1/111	275/16324	0,02	-
6. Plasma-Subst.	1/111	935/16318	0,06	-
Temperatur			
1. Patienten	23/96	116/74	1,55	-
2. Tage	4/115	80/82	0,97	-
3. tot/überl.	1/118	224/81	2,76	-
4. Verbr.stufen	4/115	245/77	3,19	+
5. F.XIII-Subst.	1/118	371/80	4,65	+
6. Plasma-Subst.	1/118	168/82	2,06	-

Fortsetzung Tafel: Varianzanalysen

Totalprotein

Nr.	Gruppen	df zw/in	Var.zw/Var.in = F	Signif.
1.	Patienten	23/92	117/43	2,71	++
2.	Tage	4/111	219/52	4,19	++
3.	tot/überl.	1/114	186/57	3,26	-
4.	Verbr.stufen	4/111	178/54	3,31	+
5.	F.XIII-Subst.	1/114	93/58	1,62	-
6.	Plasma-Subst.	1/114	28/58	0,49	-

Nur die Gruppe Verstorbener

AT III

1.	Patienten (10)	9/35	759/521	1,46	-
2.	Tage	4/40	1431/484	2,96	+

Faktor XIII

1.	Patienten (10)	9/37	582/408	1,42	-
2.	Tage	4/42	929/396	2,35	-

Tabelle: Cochran-Tests

Anmerkung: Dieser Test ist parameterfrei und angebracht für abhängige Stichproben (hier: Verlauf über 5 Krankheitstage).Die Dichotomisierung in Alternativmerkmale erfolgte bei den Mittelwerten der Krkh.tage 1-5.

	Gruppierung	Dichotomisierung bei	Q =	p =	Sign.
AT III	unter 30% Verbr.	71.65	9.92	o.04	+
	über 30% Verbr.		10.77	o.03	+
	Überlebende		11.03	o.04	+
	Tote		10.36	o.03	+
	Gesamtgruppe		20.16	o.001	++
Faktor XIII	unter 30% Verbr.	82.82	6.33	o.20	-
	über 30% Verbr.		10.00	o.04	+
	Überlebende		8.17	o.07	-
	Tote		9.50	o.05	+
	Gesamtgruppe		12.24	o.03	+
Temp.	unter 30% Verbr.	38.65	4.24	o.40	-
	über 30% Verbr.		5.10	o.30	-
	Überlebende		2.13	o.70	-
	Tote		2.18	o.70	-
	Gesamtgruppe		4.65	o.33	-
Thrombos	unter 30% Verbr.	156.19	9.22	o.06	-
	über 30% Verbr.		13.87	o.01	++
	Gesamtgruppe		21.37	o.001	++
Fibrinogen	unter 30% Verbr.	368.20	30.29	o.001	++
	über 30% Verbr.		30.71	o.001	++
	Gesamtgruppe		58.06	o.001	++
Totalprotein	unter 30% Verbr.	6.11	11.41	o.02	+
	über 30% Verbr.		10.31	o.03	+
	Gesamtgruppe		14.57	o.01	+

5. Diskussion

Es wurden die Gerinnungsstaten von 24 Patienten, die mit Verbrennungen auf die Verbrennungsstation der Unfallklinik Duisburg eingeliefert worden waren, dokumentiert und analysiert. Die Verbrennungen hatten ein Ausmaß von 11 - 57 % der Körperoberfläche. Die Patienten waren zwischen 14 und 64 Jahre alt.

11 der Patienten waren Industriearbeiter, die infolge ihrer Betriebsarbeit Verbrennungen erlitten; fünf von ihnen waren ausländische Arbeiter.
3 Patientinnen hatten sich die Verbrennungsverletzung in suizidaler Absicht selbst zugefügt.
Die sieben jüngsten und ein älterer Patient der Untersuchung wurden während ihrer Freizeitbeschäftigung verletzt.
Eine Patientin verletzte sich im Haushalt.

10 Patienten verstarben infolge ihrer Verbrennungen. Alle Patienten überlebten jedoch die Schockphase.

Nach klinischer Erfahrung ist die Überlebenschance um so ungünstiger, je mehr sich die Summe von Lebensalter und prozentualem Anteil der verbrannten Körperoberfläche der Zahl Hundert nähert. Die Zahl Hundert gilt als klinischer Grenzwert für die Therapierbarkeit.(58)

Diese Erfahrung bewahrheitete sich auch in unserer Untersuchung. Die Gruppe der Verstorbenen erreichte eine durchschnittliche Summe von Lebensalter und prozentualem Anteil der verbrannten Körperoberfläche von 81,5 %, während die Überlebenden einen Wert von 52,9 % erreichten.

Nach der Aufnahme auf der Verbrennungsstation der Unfallklinik zeigten alle Patienten Symptome der Schockphase einer Verbrennungskrankheit, so wie sie in der Einleitung dargestellt wurden.
Alle Patienten überlebten die Schockphase.

Nach Wegener u.a. (63) verstarben 66 % aller Verbrennungsverletzten innerhalb der Schockphase. Diese Patienten wurden in diese Arbeit nicht aufgenommen, da eine Verlaufskontrolle der Gerinnungsfaktoren bei ihnen nicht möglich war. 7,7 % der von Wegener untersuchten Patienten verstarben infolge einer Sepsis. Sechs der zehn toten Patienten unserer Untersuchung verstarben an toxischem Herz-Kreislaufversagen, das infolge einer Sepsis aufgetreten war. Die Sepsis wurde während des 6. - 8. Krankheitstages manifest. Eine Patientin starb infolge des Schocks, eine andere Patientin verstarb infolge einer Arrythmie mit AV-Block 3. Grades. Ein Patient verstarb an einer Ateminsuffizienz und einer infolge Herzstillstandes. Im Blut ließen sich bei 3 Patienten Staphylokokken, bei 2 Patienten Pseudomonas aeruginoasa und einmal Bakterien der klebsiella-Enterobacter-Gruppe feststellen.

Thrombozyten

Die Gruppe der verstorbenen Patienten hatte unmittelbar nach ihrer Verletzung niedrig normale bis leicht erniedrigte Thrombozytenwerte, die bis etwa zum 4. Krankheitstag stark abfielen. Mit dem 5. Krankheitstag stiegen die Thrombozyten wieder an und erreichten in 3 der Fälle Normalwerte; in sieben Fällen blieben die Werte trotz des Anstiegs weit unterhalb des Normbereichs.

In der Endphase der Verbrennungskrankheit fielen die Thrombozytenzahlen wieder deutlich. Zwei Patienten starben innerhalb der ersten 10 posttraumatischen Tage. Die Thrombozytenzahlen dieser Patienten sanken ohne zwischenzeitlicher Erholung. Alle verstorbenen Patienten hatten während ihrer Erkrankung eine Thrombozytopenie entwickelt.

In der Gruppe der überlebenden Patienten waren die Thrombozytenzahlen starken Schwankungen unterworfen. Ebenso wie bei der Gruppe der verstorbenen Patienten sanken sie aber bis zum 4. - 5. posttraumatischen Tag ab. Sieben Patienten entwickelten im weiteren Verlauf eine meist kurzfristige Thrombozytose. Ansonsten bewegten sich die Werte im Referenzbereich.

Der durchschnittliche Thrombozytenwert lag bei einer verbrannten Körperoberfläche von über 30 % bei 150.300/mm^3 und bei einer Verbrennung von weniger als 30 % der Körperoberfläche bei 163.250 / mm^3. Während sich am ersten Krankheitstag praktisch kein Zusammenhang zwischen Ausmaß der verbrannten Körperoberfläche und Verminderung der Thrombozyten feststellen ließ, stieg dieser von $r = -0,4$ am 2. Tag bis zu $r = -0,6$ am 4. Tag und ging dann am 5. Tag auf $r = -0,3$ zurück. Das ergab eine durchschnittliche Korrelation von $r = -0,5$.

Die Varianz der Thrombozytenwerte wird ebenfalls am stärksten bestimmt durch die Gegenüberstellung der Gruppe Überlebende / Verstorbene und damit durch das Ausmaß der verbrannten Körperoberfläche und das Alter (F-Wert = 9,80). Eine Einteilung der verbrannten Körperoberfläche in Gruppen von 10 - 19 %, 20 - 29 % usw. ergab bei An-

wendung der Varianzanalyse eine Signifikanz von 5 %. F = 3,16 df (zw) = 4 df (in) = 112. Es wurde deutlich, daß eine Abhängigkeit des Thrombozytenspiegels vom Ausmaß der verbrannten Körperoberfläche besteht, d.h. je ausgedehnter die verbrannte Körperoberfläche, desto stärker der Abfall des Thrombozytenspiegels.

Für die Variation der Thrombozyten waren die Krankheitstage entscheidend (F = 7,5). Die deutlichste Veränderung zeigt sich vom 1. Tag (211.500) zum 2. Tag (166.200) und erreicht ihren Tiefpunkt mit durchschnittlich 123.200 am 4. Tag.

Um festzustellen, inwieweit sich das Verbrennungsausmaß der Verletzten auf die Thrombozyten während der ersten fünf Krankheitstage auswirkten, wandten wir den Cochran-Test an.

Wir bildeten 2 Gruppen:

1. Gruppe
   Patienten mit einer verbrannten Körperoberfläche $\geq$ 30 % n = 12

2. Gruppe
   Patienten mit einer verbrannten Körperoberfläche $<$ 30 % n = 12

Der Cochran-Test arbeitet mit Alternativmerkmalen. Er ist parameterfrei und bezieht sich auf die χ^2-Verteilung.
Wir haben die Dichotomisierung um den Mittelwert vorgenommen: oberhalb des Mittelwertes die Alternative "+", unterhalb des Mittelwertes die Alternative "-".

Der Mittelwert bezieht sich dabei auf alle Verletzten an allen fünf Tagen

$$Q = \frac{(p - 1)(p \times \Sigma T^2 - (\Sigma T)^2)}{p \times \Sigma T - \Sigma L^2}$$

p = Zahl der Faktorstufen (5 Krankheitstage)
ΣT = Spaltensumme der Alternative +
ΣT^2 = Summe der Quadrate dieser Spaltensummen
L = Summe der + pro Zeile
L^2 = Summe der Quarante dieser Zeilensummen

Für die erste Gruppe gilt:

Q = 13,87

0,01 = signif.

Für die zweite Gruppe gilt:

Q = 9,22

0,06 = signif.

Das bedeutet eine sehr signifikante Veränderung der Thrombozyten in Abhängigkeit von Krankheitstag und dem Verbrennungsausmaß. Dabei werden in beiden Gruppen die niedrigsten Werte am 3. und 4. Tag erreicht. Obwohl die Veränderung für beide Gruppen zutrifft, hat die absolute Thrombozytenzahl in der zweiten Gruppe bezogen auf alle Krankheitstage doppelt so häufig Werte über den Mittelwert (156.000 / mm^3).

Thrombozyten-Fibrinogen

Die überwiegende Anzahl der 25 möglichen Korrelationen zwischen dem Fibrinogen und den Thrombozyten (Krankheitstage 1 - 5) sind mittelhohe Korrelationen.
Die stärkste Korrelation zeigt sich am 2. Krankheitstag (r = 0,61). Beim Zusammenfassen der Werte vom 2. - 4. Krankheitstag ergibt sich eine Korrelation von Thrombozyten und Fibrinogen von r = 0,49). Während die Thrombozytenzahlen aufs Ganze gesehen sanken, stiegen die Fibrinogenwerte kontinuierlich an (2. - 4. Tag R = 0,48).

Thrombozyten-Körpertemperatur

Eine signifikante Korrelation zwischen der Körpertemperatur und den Thrombozyten war nicht nachweisbar.

Thrombozyten - At III

Die Korrelation der Thrombozyten mit At III ergaben mittelhohe Werte für die ersten 3 Tage (r = 0,5), für alle Tage (r = 0,42). Bei zusammengefaßten Werten der Tage 2 - 4 ist r = 0,55.

Thrombozyten - Faktor XIII

Hierfür ergab die Korrelation der zusammengefaßten Werte der Tag 2 - 4 r = 0,43. Die höchste Korrelation liegt am 3. Tag mit r = 0,51.

Wir untersuchten die Auswirkung der Frischplasmasubstitution auf die Thrombozyten-Zahlen und stellten keinen Anstieg nach Frischplasmasubstitution fest.

Bereits in der frühen Schockphase der Verbrennungskrankheit lassen sich Störungen der Mikrozirkulation mit Ausbildung des roten Sludge (Geldrollenbildung der Erythrozyten) und des weißen Sludge (Aggregation von Thrombozyten und Leukozyten) beobachten. Es kommt zur intravasalen Thrombozyten-Aggregation und zum Thrombozytenabfall. Gleichzeitig führt die Adrenalinausschüttung zur Thrombozytenaggregation und wirkt so als Mediator für die Thrombozytopenie.

Unsere Untersuchungsergebnisse bestätigen die Ergebnisse einer Untersuchung von Loew u.a. 1972, die das Verhalten von Thrombozyten während des Verbrennungsschocks an Ratten untersuchte: "Wie die Ergebnisse zeigen, kommt es im Verbrennungsschock zu einer ausgeprägten und zeitlich rasch einsetzenden Thrombozytopenie."(37)
Auch Hergt (28) und McManus (38) beobachteten eine initiale Thrombozytopenie bei Verbrannten. Er stellte aber im Gegensatz zu unseren Untersuchungen keinen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Thrombozytopenie in Abhängigkeit von der verbrannten Körperoberfläche fest.

Sicher ist die beobachtete Thrombozytopenie im Rahmen der sich entwickelnden disseminierten intravasalen Gerinnung bei den später verstorbenen Verletzten zu sehen. Durch die Kontaktaktivierung der Thrombozyten an den thermisch geschädigten Gefäßen sowie durch Zell-

untergang und Freisetzung von Kollagen biogener Amine und Fermente mag es zur erhöhten Adhäsivität der Thrombozyten und zum erhöhten Verbrauch kommen und damit zum Ingangkommen aller weiteren pathologischen Abläufe im Gerinnungsgeschehen beitragen.

Bei dreien der überlebenden Patienten konnten Bakterien im Blut nachgewiesen werden: Staphylokokken, Streptokokken der Gruppe a und E. coli, Enterokokken. Der Wundabstrich dreier Patienten zeigte einen Befall mit Pseudomonas und Klebsiellen, Haemolysierenden Streptokokken und Staphylokokken. Im übrigen verlief die Verbrennungskrankheit bei den überlebenden Patienten zumeist ohne Komplikationen.

Die bei einigen Verletzten aufgetretene Thrombozytose ist im Sinne einer recovery response erklärbar.

Das Antithrombin III

Bezüglich der Antithrombin III-Konzentrationen waren eindeutige Verlaufsunterschiede zwischen der Gruppe der Überlebenden und der Toten feststellbar. Beiden Gruppen gemeinsam war der initiale Abfall der At III-Konzentration. Bei den Toten betrug der Ausgangswert im arithmetischen Mittel 68,8 % am ersten Tag, am zweiten Tag 57,0 % und kurz vor Eintritt des Todes 52 %. Alle Patienten erreichten während ihrer Verbrennungskrankheit At III-Werte von 50 % und deutlich darunter.

Die Überlebenden hatten einen durchschnittlichen At III-Initialwert von 76 % und 68,4 % am 2. Tag. Insgesamt waren die At III-Konzentrationen im Referenzbereich.

Aus dem Rahmen fiel ein At III-Ausgangswert von 9 % in der Gruppe der überlebenden Patienten. Dieser Wert stieg infolge Frischplasmasubstitution jedoch schnell an und erreichte Normalwerte.

Während der Antithrombin III-Wert bei den Überlebenden sehr rasch - meist mit dem 3. bis 4. Tag unter Frischplasmasubstitution auf Normalwerte anstieg, erholte sich der Wert zwar bei den Verstorbenen geringfügig, um aber nach wenigen Tagen wieder auf subnormale Werte abzusinken.

Auch die Varianz der Antithrombin III-Konzentration wird am stärksten bestimmt durch die Gegenüberstellung der Gruppe der Überlebenden der Gruppe der Verstorbenen ($F = 4{,}399 = 1\ \%$ Signifikanz df (zw) = 1 df (in) = 111). Wie bei den Thrombozyten ist für die Variation der At III-Werte der Krankheitstag von Bedeutung ($F = 4{,}16 = 1\ \%$ Signifikanz, df (zw) = 4 df (in) = 108). Der deutlichste Abfall zeigt sich vom ersten zum zweiten Krankheitstag (73 % zu 57 %). Somit verhält sich das Antithrombin III gleichsinnig zum Thrombozytenverlauf.

Um die Auswirkung der Schwere der Verbrennung auf das Antithrombin III festzustellen, wandten wir wiederum den Cochran-Test und die Varianzanalyse an:

Cochran-Test:

Dichotomisierung des Antithrombins III

71,65 % = +
71,65 % = -

Für die Gruppe mit einer verbrannten Körperoberfläche ≥ 30 % gilt:

$$Q = 10,8$$
$$\alpha \hat{=} 0,05 - 0,025$$

Für die Gruppe mit einer verbrannten Körperoberfläche < 30 % gilt:

$$Q = 9,92$$
$$\alpha \hat{=} 0,05 - 0,1$$

Für beide Gruppen zusammen gilt:

$$Q = 20,16$$
$$\alpha = 0,001$$

Demzufolge zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit der Antithrombin III-Konzentration vom Ausmaß der verbrannten Körperoberfläche und dem Krankheitstag, was bedeutet, je größer die Verbrennung ist, desto niedrigere Antithrombin III-Werte werden erreicht.

Bei der Varianzanalyse unterschieden wir folgende Verbrennungsausmaße:

10 - 19 %, 20 - 29 %, 30 - 39 %, 40 - 49 %, 50 - 59 %.

Dafür ergab sich:

F = 2,43, das entspricht einer Signifikanz von 5 %.

Damit wird das Ergebnis des Cochran Testes bestätigt.

Die Korrelation von Antithrombin III mit Fibrinogen liegt zwischen r = 0,40 und r = 0,49 am ersten und zweiten Krankheitstag. Bei den zusammengefaßten Werten liegt

sie bei r = .378. Das heißt, der Zusammenhang ist am ersten und zweiten Tag größer und nimmt dann kontinuierlich ab und erreicht am fünften Tag sogar eine negative Korrelation von r = -0,27.

Bezüglich der Körpertemperatur und der Antithrombin III-Konzentration ergab sich eine schwach negative Korrelation über alle Tage hinweg. Das bestätigt die Erfahrung anderer Autoren, die feststellten, daß sich mit steigender Körpertemperatur z.B. infolge einer Sepsis, die At III-Konzentration verringert.

Wir untersuchten die Auswirkung der Frischplasmasubstitution auf die At III-Konzentration. Erfaßt wurden 36 Werte, bei denen am folgenden Tag der Substitutionseffekt gemessen wurde. Alle Patienten, die keine Frischplasmasubstitution benötigten, hatten eine durchschnittliche At III-Konzentration von 95 %.
Bei Patienten mit einmaliger Substitution lag das At III bei 75 %, bei zweimaliger Substitution bei 68 %, bei dreimaliger Substitution bei 59 %, bei viermaliger Substitution 57 % und bei fünfmaliger Substitution bei 67 % innerhalb der ersten fünf Krankheitstage.

Bei der Substitution ergab sich eine durchschnittliche Zunahme des At III-Spiegels von 11,78 %, s = 26,59 %.

Ohne Substitution nahmen am folgenden Tag die At III-Konzentration um 2,41 % ab, s = 21,07 (t = 2,66, α = 0,02). Am Tag der Substitution lag der Ausgangswert bei $\bar{x}$ = 62,46 %, s = 23,14. Außerhalb der Substitutionstage war $\bar{x}$ = 77,57 %, s = 25,66 bei n = 65 (t = 3,238, α = 0,002).

Antithrombin III und Faktor XIII

Für die zusammengefaßten Werte vom 2. - 4. Tag ergab sich eine Korrelation von + 0,25. Über alle Tage hinweg ergab sich kein deutlicher Zusammenhang.

"Der At III-Spiegel sollte auf über 80 % des Normalwertes angehoben werden, um eine DIC zu blockieren,"(15a), "da es schon eine pathologische Bedeutung hat, wenn es unter einen Wert von 70 % des Normalwertes absinkt"(59). Haak u.a.(24) plädieren für einen At III-Spiegel von mehr als 100 %, um eine DIC zu verhindern.
Blauhut u.a. (11) erreichten einen durchschnittlichen Anstieg der Antithrombin III-Aktivität nach der Erstsubstitution mit At III-Konzentrat von 16 % bei Schockpatienten, d.h. der durchschnittliche Anstieg lag ungefähr 5 % über unserem durchschnittlich erzielten At III-Anstieg. Natürlich ist ein Vergleich dieser Ergebnisse nur bedingt statthaft.

Bei unseren mit Frischplasma substituierten Patienten war es nicht möglich, eine Mindestaktivität von 75 % At III, bei der auch ein entsprechender Herparineffekt gewährleistet ist, zu erlangen.

Wie die initiale Thrombozytopenie im Verbrennungsschock ist auch der erniedrigte Antithrombin III-Spiegel bei unseren Verletzten im Rahmen der DIC zu sehen, auf deren Ursachen noch eingegangen wird.

Faktor XIII

Bei 20 von 24 Verletzten lag der Faktor XIII initial bei 100 %. Bei 4 Patienten (zwei Überlebende, 2 Verstorbene), war mit 75 % bereits am 1. Krankheitstag erniedrigt. Bei allen Verstorbenen und bei 11 der 14 überlebenden Patienten war während der ersten 5 Krankheitstage ein deutlicher Abfall der Faktor XIII-Konzentration zu verzeichnen. Dabei wies die Gruppe der Verstorbenen gleich niedrigere Werte auf als die Gruppe der überlebenden Patienten.
Bei allen verstorbenen Patienten war ein terminaler Abfall des Faktor XIII-Spiegels zu verzeichnen. Sie erreichten alle pathologisch niedrige Werte.
Bei den überlebenden Patienten wurden während des gesamten dokumentierten Krankheitsverlaufs lediglich bei drei Patienten Faktor XIII-Konzentrationen von weniger als 75 % gemessen.

Auch bezüglich des Faktor XIII wandten wir den Cochran Test an und die Varianzanalysen, um eine Abhängigkeit des Faktor XIII vom Ausmaß der verbrannten Körperoberfläche festzustellen.

Dichotomisierung des Faktor XIII
$>$ 83 % = +
$<$ 83 % = -

Für die Verletzten mit einer verbrannten Körperoberfläche $\geq$30 % gilt:

Q = 10,0
α = 0,05 - 0,02. = signifikant

Für die Verletzten mit einer verbrannten Körperoberfläche >30 % gilt: Q = 10,0; α = 0,05 - 0,02 = signifikant.

Für die Verletzten mit einer verbrannten Körperoberfläche <30 % gilt: Q = 6,33 = nicht signifikant.

Für die Gesamtgruppe zeigt sich jedoch eine deutliche Signifikanz: Q = 12,24; = 0,03.

Die Varianzanalyse kommt zum selben Ergebnis: = 0,01 - 0,05; F = 32, df (zw)=4 df (in)=111.

Die Varianzanalyse unter Berücksichtigung der Verbrennungsstufen im einzelnen weist keine Signifikanz auf.

Die Ergebnisse machen deutlich, daß erst bei einer Verbrennung von 30 % der Körperoberfläche und mehr die Faktor XIII-Konzentration vom Ausmaß der Verbrennung und dem Krankheitstag abhängt. Verbrennungen von geringerem Ausmaß haben weniger Einfluß auf die Faktor XIII-Konzentration.

Die Korrelation Faktor XIII mit Fibrinogen ergab für die zusammengefaßten Tage 2 - 4 eine geringe Korrelation von r = 0,25.

Die Korrelation von Faktor XIII und Temperatur ergab bei Anwendung aller statistischen Methoden keinerlei Signifikanz.

Auch die Korrelation von Faktor XIII mit Totalprotein ergab zusammengefaßt für alle Tage einen Wert von nur r = 0,25.

Auswirkung der Frischplasmasubstitution auf die Faktor XIII-Konzentration.

Die Faktor XIII-Ausgangskonzentration lag am Tage der Substitution bei $\bar{x}$ = 77,89 % mit einer Streuung von s = 23,12 %. Nach Substitution mit Frischplasma nahm die durchschnittliche Faktor XIII-Konzentration um 0,4 % zu
(s = 28,20 % n = 39, t = 1,4 also nicht signifikant).

Mit Faktor XIII-Konzentrat wurde insgesamt acht mal substituiert. Bei den Patienten mit zweimaliger Substitution lagen zugleich über die gesamte Zeit hinweg die niedrigsten Werte vor. Trotz der Faktor XIII-Substitution konnten nur vorübergehend Normalwerte erreicht werden. Der terminale Abfall bei den Verstorbenen konnte nicht aufgehalten werden. Die durchschnittliche Faktor XIII-Konzentration lag bei 61 %. Wegen der geringen Anzahl der Faktor XIII-Konzentrationsgabe konnte keine signifikante statistische Aussage gemacht werden.

Unsere Untersuchung des Faktor XIII-Spiegels bei Verbrannten, insbesondere an den ersten fünf posttraumatischen Tagen, zeigt einen deutlichen Konzentrationsabfall bei allen Verstorbenen, der im Sinne einer beginnenden DIC erklärbar ist.
Auch bei den überlebenden Patienten war ein initialer Faktor XIII-Abfall zu verzeichnen, der aber weniger drastisch verlief.

Auch Burkhardt u.a. (16) stellten bei Verbrannten einen deutlichen initialen Faktor XIII Mangel fest. Die dabei erreichten Werte von etwa 30 % während der ersten

vier posttraumatischen Tage sind niedriger als die von uns gemessenen Werte. Allerdings wurden die in dieser Studie untersuchten Patienten weder mit Frischplasma noch mit Faktor XIII-Konzentrat behandelt.

Bekannt und mehrfach beschrieben ist ein postoperativer Faktor XIII-Mangel. Diesem Faktor XIII-Mangel liegt sicher ein Verlust über die Wundflächen zugrunde. Hinzu kommt bei Verbrennung noch der herabgesetzte Plättchenpool an Faktor XIII durch die gleichzeitige Reduktion der Thrombozyten in der posttraumatischen Phase. Dadurch wird die verfügbare Menge an Faktor XIII, "der in aktiver Form an Fibrinogen und Bluplättchen vorliegt", noch verringert.(37a)
Somit ist auch hinsichtlich des Faktor XIII das Gleichgewicht zwischen Neubildung und Verbrauch oder Verlust gestört; die Ausbildung einer DIC ist die Folge.

Fibrinogen

Auch hinsichtlich des Fibrinogen unterschieden wir die Gruppen Überlebende / Verstorbene.

In beiden Gruppen lagen stets Fibrinogen-Werte innerhalb des Referenzbereiches oder oberhalb des Referenzbereiches vor. Bei allen Verletzten stieg das Fibrinogen während der ersten fünf Krankheitstage deutlich an.

Die Varianzanalyse über die Tage hinweg war deutlich signifikant

(F-Wert = 35,9 df (zw) = 4, df (in) = 108)

Der Cochran-Test ergab unter Berücksichtigung des Mittelwertes $\bar{x} = 3,68$ g/l :

für die erste Gruppe ($\geq$ 30 % verbrannte Körperoberfläche)

$$Q = 30,29$$

für die zweite Gruppe ($<$ 30 % verbrannte Körperoberfläche)

$$Q = 30,71$$

Zusammengefaßt gilt für beide Gruppen

$$Q = 58,06$$

Diese Ergebnisse sind sehr signifikant.

Somit zeigt das Fibrinogen unter Berücksichtigung der Krankheitstage eine Abhängigkeit vom Ausmaß der verbrannten Körperoberfläche: Je ausgeprägter die Verbrennung war, desto niedriger waren die Fibronogen-Durchschnittswerte während der ersten fünf Krankheitstage.

Alle Patienten weisen im Verlauf der Verbrennungskrankheit mindestens einmalig Fibrinogen-Werte von über 4,5 g/l auf.

Unsere Ergebnisse decken sich somit mit den Ergebnissen von Alkjaersing (4) u.a., die ebenfalls stetig ansteigende Fibrinogen-Werte mit einem Gipfel von 5,4 g/l beobachteten.

Es kann also von einer erhöhten Fibrin-Bildung während der Verbrennungskrankheit und einem gleichzeitig erhöhten Umsatz ausgegangen werden. Dieser Erhöhung des Fibrinogen-Spiegels ist u.a. der Mangel an fibrinolatischer Aktivität in der posttraumatischen Phase zuzuschreiben.
Gleichzeitig wirkt das Fibrinogen als "akute Phase Protein". Nach dem Schock steigt die Fibrinogenbildung an, und zwar stärker als die anderen Faktoren ansteigen.

Eine Untersuchung des Gesamteiweißes erbrachte keine signifikanten Ergebnisse, weil den Patienten wiederholt Albumin zugeführt worden war.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es festzustellen, ob aufgrund der untersuchten Parameter eine frühzeitige Prognose hinsichtlich des Versterbens oder Überlebens der verbrannten Patienten möglich ist. Zugleich wollten wir sehen, welche Kriterien mit welchem Gewicht die besten Voraussagen treffen können. Zu diesem Zweck wandten wir die statistische Methode der Regressionsanalyse an.
Das Ziel der Regressionsgleichung ist es, mit möglichst wenig Variablen eine möglichst eindeutige Prognose zu bestimmen.
Die Korrelation ermöglicht die Umrechnung in eine Regressionsgleichung, wobei bei der einfachen Korrelation nur ein Prädiktor (Voraussager) errechenbar ist. Da die Korrelationsmatrix komplett ist mit allen Tagen und

allen Variablen sind auch multiple Korrelationen und Regressionen errechenbar. Die Höhe der Korrelation bei Verbrennungsprozent und Alter mit dem Tod legen nahe, sie in jedem Fall in eine multiple Regressionsgleichung einzubeziehen. Hierbei wurde die Abweichungsform zugrundegelegt, d.h. das Kriterium Tod / Überleben in Z-Werte transformiert, wobei ein Minus-Wert den Tod prognostiziert und ein Plus-Z-Wert das Überleben.

Die Regressionsgleichung hierzu lautet:

$$Z\ (\text{Tod/Überleben}) = -0{,}545 \times Z\ (\text{Verbrennung}) + Z\ (-0{,}441\ (\text{Alter}))$$

$\bar{x}_{\text{Verbr}} = 30{,}18\ \%$ $\quad \bar{x}_{\text{Alter}} = 36{,}25$ Jahre

$s_{\text{Verbr}} = 11{,}8\ \%$ $\quad s_{\text{Alter}} = 16$ Jahre

Für die Z-Transformation gilt:

$$Z \quad \frac{x - \bar{x}}{s}$$

Bei den 24 Verletzten wurde nach dieser Formel hochgerechnet und es ergaben sich vier falsche Voraussagen, was einer 83 %igen richtigen Prognose entspricht.

Der mit der Ziffer (6) bezeichnete Patient hätte unserer Prognose nach überleben müssen. Der jugendliche Patient entwickelte erst nach dem siebten Krankheitstag septische Körpertemperaturen, die also zur Prognose-

berechnung nicht zu Buche schlugen. Zusätzlich war der Patient mit 28 % von 30 % verbrannter Körperoberfläche drittgradig verbrannt. Unsere Prognoseberechnung trennt aber nicht zwischen zweit- und drittgradiger Verbrennung. Somit wird auch die falsch abgegebene Prognose verständlich.

Der mit der Ziffer (22) bezeichnete Patient hätte unserer Prognose nach versterben müssen. Dieser Patient war aber nur erst- und zweitgradig verbrannt. Außerdem war er nicht im eigentlichen Sinne verbrannt. Es handelte sich bei diesem Patienten um eine Verbrühung mit heißem Wasserdampf. Möglicherweise liegen da die Ursachen der Fehleinschätzung.

Welche Voraussage ist aufgrund allein der einzelnen Gerinnungsparameter möglich?

F XIII und Thrombozyten am zweiten Tag

Regressionsgleichung
$Z\ (T/Ü) = (+0{,}332 \times Z\ (Thr) + (0{,}252 \times Z\ (F\ XIII))$

$\bar{x}_{Thr} = 166.170/mm^3$ $\qquad$ $\bar{x}_{F\ XIII} = 84{,}37\ \%$

$s_{Thr} = 64.980/mm^3$ $\qquad$ $s_{F\ XIII} = 17{,}77\ \%$

Es wurden aufgrund dieser Parameter allein 14 richtige Voraussagen getroffen = 58 %. Von den zehn falsch vorausgesagten Personen sind zwei Personen nur knapp ins Minus geraten.

At III und Fibrinogen vom dritten Tag

Die Regressionsgleichung lautet

$Z\ (T/Ü) = (+\ 0{,}321 \times Z(\text{At III}) + (0{,}417 \times Z(\text{Fibr}))$

$\bar{x}_{\text{At III}} = 68\ \%$ $\qquad$ $\bar{x}_{F} = 3{,}94\ g/l$

$s_{\text{At III}} = 25\ \%$ $\qquad$ $s_{F} = 0{,}69\ g/l$

Hierbei wurden 14 richtige Voraussagen ausgehend von 22 Verletzten getroffen, da von zwei Personen die Werte nicht ganz vollständig dokumentiert werden konnten. Das ergibt 64 % richtige Voraussagen.

At III und Faktor XIII vom zweiten und dritten Tag

Die Regressionsgleichung lautet:

$Z\ (T/Ü) = (0{,}28) \times Z(\text{At III}) + (0{,}263 \times Z(\text{F XIII}))$

$\bar{x}_{\text{At III}} = 62{,}5\ \%$ $\qquad$ $\bar{x}_{\text{F XIII}} = 79{,}7\ \%$

$s_{\text{At III}} = 24\ \%$ $\qquad$ $s_{\text{F XIII}} = 20{,}8\ \%$

Es wurden 17 richtige Voraussagen ausgehend von 23 Verletzten getroffen, das entspricht 74 %.

Faktor XIII und Thrombozyten, zweiter, dritter und vierter Tag

Die Regressionsgleichung lautet:

$Z\ (T/Ü) = 0{,}318 \times Z(Thr) + 0{,}139 \times Z(F\ XIII)$

$\bar{x}_{Thr} = 142.000$ $\bar{x}_{F\ XIII} = 79{,}8\ \%$

$s_{Thr} = 52.700$ $s_{F\ XIII} = 17{,}2\ \%$

Daraufhin wurden 15 richtige Voraussagen ausgehend von 24 Verletzten getroffen = 72,5 %. Von zwei falsch vorausgesagten Personen waren die Werte des vierten Tages nicht vollständig.

Die Variablen mit ihren Beta-Gewichten sind in ihrer Rangfolge

Verbrennungsausmaß	-.54
Alter	-.47
Thrombozyten	+.37
Körpertemperatur	+.28
Fibrinogen	+.28
Faktor XIII	+.23
Antithrombin III	+.21
Totalprotein	+.11

In die Regressionsgleichung sind die ersten vier Beta-Gewichte einbezogen.

Die Formel lautet:

$$Z\ (T/Ü) = -.54 \times Z(Verbr) + (-.47 \times Z(Alter)) + (.37 \times Z(Thr) + (.28 \times Z(T^{o}))$$

$\bar{x}$ ist bezogen auf die Tage zwei bis vier.

Die hiernach ermittelte Prognose ergab eine richtige Voraussage in 22 von 24 Fällen.

Der mit der Ziffer (2) bezeichnete Patient hätte nach unserer Prognose überleben müssen. Er überlebte das Trauma mit 31 Tagen auch relativ lang. Im Blut des Patienten waren hämolysierende Streptokokken und Pseudomonas aeruginosa nachweisbar. Der Patient entwickelte septische Körpertemperaturen aber erst mit dem 7. Krankheitstag. Die Körpertemperatur wurde also in die Prognoseberechnung nicht mit einbezogen. Das macht die falsch abgegebene Prognose verständlich.

Der mit der Ziffer (23) bezeichnete Patient hätte unserer Prognose nach versterben müssen. Die fibrile Körpertemperatur des Patienten der ersten fünf posttraumatischen Tage war bedingt durch das Auftreten von Escherichia coli und Enterokokken im Blut. Unter Antibiotika-Therapie konnte sich der Patient jedoch erholen. Das Überleben des jungen Patienten trotz entgleistem Gerinnungsstatus ist sicherlich nicht zuletzt auf die sehr gute Kompensationsmöglichkeit des jugendlichen Organismus zurückzuführen.

Die multiple Korrelation als solche ist bei den Parametern Faktor XIII, At III, Fibrinogen und Totalprotein in beliebiger Kombination zwischen +.30 und +.33.

Unter Berücksichtigung der Beta-Gewichte Faktor XIII, At III, Fibrinogen und Totalprotein ist nach der Regressionsgleichung keine Prognose erstellbar. Dieses Ergebnis mag auf die Substitutionstherapie zurückzuführen sein.

Die vorliegende Regressionsgleichung zugrundelegend wurde eine vereinfachte Regressionsformel (Faust-Formel) mit den zugehörigen aus der Tabelle abzulesenden Punktzahlen erstellt, so daß ohne große Rechenarbeit der Prognosewert ermittelt werden kann.

Entsprechend der Streuung der Durchschnittswerte der Parameter wurde eine Tabelle erstellt, in der Punktwerte abzulesen sind, wobei ein Z-Wert von 1 zehn Punkten entspricht.

Tod/Überl. = (Punkte Verbr.) + (Punkte Alter)
+ (Punkte Thr) + (Punkte T^{o})

Dabei ergab sich, daß die Gruppe der Verstorbenen einen durchschnittlichen Prognosewert von - 100 erreichten bei einer Streuung von 89 und die Überlebenden einen Durchschnitt von + 69 bei einer Streuung von 45. Aufgrund dieser Faust-Formel wurden im Vergleich zur vorherigen exakten Regressionsgleichung identische Voraussagen getroffen.
Die Korrelation zwischen der exakten Regressionsformel und der Faust-Formel betrug 0,99, war also sehr hoch.

Der Unterschied der Gruppe der Überlebenden und der Toten aufgrund ihrer nach der Faust-Formel gewonnenen Prognose-Werte ist mit dem T-Test statistisch hoch signifikant $\alpha < 0{,}01$ ($t = 5{,}58$). Die Verteilungen der beiden Gruppen überlappen sich beim Z-Wert von jeweils $Z = 1{,}27$. Der Schnittpunkt liegt beim Kriteriums-Wert + 13, d.h. oberhalb dieses Wertes wird das Überleben wahrscheinlicher, unterhalb davon das Versterben.

Somit machen unsere statistischen Aussagen deutlich, daß bereits in der frühen posttraumatischen Phase aufgrund von Verbrennungsausmaß, Alter, Thrombozyten und Körpertemperatur eine prognostische Aussage gemacht werden kann. Eine in der Sicherheit verminderte Aussage ist auch anhand des Faktor XIII und des Antithrombin III-Spiegels möglich.

Zu untersuchen wäre, ob eine unmittelbar während der Schockphase beginnende Substitution von At III-Konzentrat, F XIII-Konzentrat und neben der Heparin-Behandlung dem Patienten von seiten der Blutgerinnung eine bessere Überlebenschance eingeräumt werden könnte.

Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen bei allen Verletzten einen mehr oder weniger deutlichen Abfall der Blutgerinnungsfaktoren während der Schockphase der Verbrennungskrankheit. Deutlich ist die relativ rasche Normalisierung der Gerinnungsparameter bei den überlebenden Patienten, während sich bei den verstorbenen Patienten eine Blutgerinnungsstörung im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie ausbildet.

In der Literatur werden von verschiedenen Autoren ähnliche gerinnungsphysiologische Befunde beschrieben, wie wir sie bei unseren Patienten nachweisen konnten.

Welche pathophysiologischen Geschehnisse führen im Rahmen der Verbrennungskrankheit zur disseminierten intravasalen Gerinnung, zur Verbrauchskoagulopathie?

Die Aktivierung der Gerinnung kommt natürlich durch die traumatische Schädigung der Haut und der Freisetzung von Gewebsthromboplastin in Gang. Auf diesen Mechanismus braucht nicht weiter eingegangen zu werden. Gleichzeitig kommt es wie in der Einleitung beschrieben zu einem erheblichen Proteinverlust und einem konsekutiven Abfall der Gerinnungsparameter. Ein thermisches Trauma bewirkt die Ausschüttung von Taxinen und kann somit zu Leberschäden und zu einer gestörten Vitamin K Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt führen, woraus ein Sythesedefekt der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X resultieren kann. Obwohl eine hepatogene Bildungsstörung der Gerinnungsfaktoren bei Verbrannten nicht ausgeschlossen werden kann, spricht die klinische Erfahrung, die zeigt, daß nur bei erheblichen Leberschäden es zu Gerinnungsstörungen kommt, dagegen. Insbesondere gilt dies für den von den Megakaryozyten gebildeten Faktor XIII, der selbst im Leberkoma Normalwerte zeigt.

Deutlicher zu unterstützen ist die These des Verbrauchs der Gerinnungsfaktoren im Wundgebiet.(23)

Sie wird bestärkt durch die Abhängigkeit des Verlustes vom Ausmaß der verbrannten Körperoberfläche. Es ist also davon auszugehen, daß die Gerinnungsstörungen auch Folge der Verbrauchskoagulopathie an der verbrannten Körperoberfläche zu sehen sind. Nach schweren Verbrennungen tritt eine generalisierte Permeabilitätssteigerung der Gefäße in Abhängigkeit vom Ausmaß der Verbrennungskrankheit auf. Sie ist unmittelbar nach der Verbrennung am höchsten und persistiert etwa 2 Wochen. Burkhard u.a. (18) konnten im Brandblaseninhalt den Austritt von Faktor II, V, X, XIII, Fibrinogen Plasminogen und Antithrombin III nachweisen. Da sich der Verlust von Gerinnungsfaktoren in dem extravasalen Raum bereits bei zweitgradiger Verbrennung nachweisen läßt, ist von einem noch höheren Verlust bei drittgradiger Verbrennung auszugehen. "Bei einem Flüssigkeitsverlust von vielen Litern in den ersten Verbrennungstagen, je nach Ausdehnung der Verbrennungsareale, muß auch bei normaler Neubildung die Bilanz der Gerinnungsproteine negativ werden."(62) Auch verschiedene andere Autoren postulieren einen raschen Übertritt der Gerinnungsfaktoren in den extravasalen Raum unter Schockbedingungen.

Neben der Toxinausschüttung kommt es während eines thermischen Traumas zur Freisetzung von gerinnungsaktivierenden Substanzen. Da sich das RES hauptsächlich auf die Entfernung der Verbrennungstoxine beschränkt, ist eine Neutralisierung gerinnungsfördernden Enzyme nur eingeschränkt möglich. Dazu kommt die bei allen traumatisierten Schockpatienten beobachtete Blockade des Clearancesystems, so daß Endotoxine, Immunkomplexe, zerfallene Erythrozyten, Phospholipide (sog. Faktor III) ihrerseits prokoagulatorisch aktiv werden können.

Häufig ist der Verlauf der Verbrennungskrankheit durch die Ausbildung einer Sepsis kompliziert. Die dann freiwerdenden Endotoxine und das über Immunglobuline aktivierte Complementsystem fördern dieAusbildung einer DIC.

Das durch die aktivierte Blutgerinnung verminderte Antithrombin III, das in der Schockphase der Verbrennungskrankheit verminderte Plasminogen (23) und der erhöhte Fibrinogenspiegel bewirken gemeinsam einen Mangel an fibrinolytischer Aktivität.

Diese pathophysiologischen Vorgänge führen zur Hyperkoagulabilität, zur Verbrauchskoagulopathie, die als gesamtkörperliche Antwort auf das Trauma zu sehen ist.

6. Zusammenfassung

Bei 24 verbrannten Patienten wurde das Verhalten von Fibrinogen, Faktor XIII, Thrombozyten und Antithrombin während der ersten 5 posttraumatischen Tage täglich untersucht.

Es ergab sich: Je ausgedehnter die verbrannte Körperoberfläche, desto stärker sinkt:

- der Thrombozytenspiegel (am niedrigsten am 3. und 4. Krankheitstag)
- AT III (deutlichster Abfall vom 1. zum 2. Krkh.tag)
- die Faktor XIII-Konzentration (Sie ändert sich signifikant erst ab einem Verbrennungsausmaß von mehr als 30 %. Die niedrigste Konzentration wird am 3. Tag erreicht.)
- Die Fibrinogendurchschnittswerte ändern sich signifikant während der ersten 5 Tage, wobei auch die Patienten mit geringerem Ausmaß der Verbrennung beteiligt sind. Der niedrigste Durchschnittswert ist am 2. Tag.
- Allein aufgrund der gewichteten Parameter Verbrennung und Alter konnten bei 20 von 24 Patienten (= 83 %) richtige Voraussagen getroffen werden.
- Die Vorhersage wird verbessert durch die Hinzunahme der Parameter Thrombozyten und Temperatur. Hierbei wurden die Werte des 2. bis 4. Krankheitstages zugrundegelegt. In 22 bzw. 23 von 24 Fällen konnte dann richtig prognostiziert werden.
- Nur aufgrund von Faktor XIII, AT III, Fibrinogen und Totalprotein,allein oder kombiniert, ist keine brauchbare Prognose erstellbar, die besser wäre als die von Verbrennungsausmaß und Alter.

7. Literaturverzeichnis

(1) Abdulla u.a.: ABC der Verbrennungsbehandlung. S. 17, New York 1977

(2) Ahnefeld, F.W. u.a.: Der Verbrennungsschock. Chirurg 45, S. 106 - 110, 1974

(3) Ahnefeld u.a.: Pathophysiologie der Verbrennungskrankheit. Deutsches Ärzteblatt, Heft 44, 1972

(4) Alkjaersing, Norma u.a.: Fibrinogen catabolism in burned patients. J. of trauma, Vol. 20 No. 2, S. 154 - 159, 1980

(5 Arturson, Gösta: Microvaskular permeability in thermal injury. Acta physiol. Scand. Suppl. 463, S. 111 - 122, 1979

(6) Arturson, Gösta: Pathophysiology of the burn wound. Ann Chir. Gynaecol. 69 (5) 178 - 190, 1980

(7) Arturson, Gösta: Microvascular permeability to macromolecules in thermal injury. Acta. Physiol. Scand., Suppl. 463, 111 - 122, 1979

(8) Arturson, Gösta u.a.: Endogenous inhibition of fibrinolysis in patients with severe burns. Acta Chir. Scand. 140, 181 - 184, 1974

(9) Arturson at al.: Changes in immunglobulin levels in severly burned patients, Lancet, 546, 1969

(10) Baker, CC, u.a.: Predicting Fatal sepsis in burned patients. J. of Trauma, 19 (9) 641 - 8, 1979

(11) Blauhut, Barbara: Substitution von At III bei Schockpatienten. Anaesthesist 31, 349 - 352, 1982

(12) Bleich, H.L., u.a.: Actions and interactions of At III and Herparin. The new England Journal of Medicine, 1973

(13) Bohn, H. und Haupt, H.: Eine quantitative Bestimmung von Faktor XIII mit Anti-Faktor XIII-Serum. Thromb. dath. Haemorrh., 19, 309, 1968

(14) Born, G.V.R.: Mechanism of platelet aggregation and of its inhibition by adenosine derivates. Fd. Proc. 26 I, 115, 1967

(15) Braunstein, Kenneth u.a.: Heparin cofaktor activity followin thermal injury. A.J.C.P. Oct. 1978, S. 632 - 636

(16) Bredding, H.K. u.a.: Substitution of At III. Wiener Klin. Wochenschrift, Jg. 96, Heft 24, 875 - 879, 21. Dezember 1984

(17) Burkhardt, H., u.a.: Faktor XIII-Mangel bei Verbrennungen. Der Chirurg 48, 520 - 523, 1977

(18) Burkhardt, H., u.a.: Untersuchung der Gerinnungsproteine im Brandblaseninhalt bei schweren Verbrennungen. Blut 35, 241 - 246, 1977

(19) Chan.V., u.a.: Antithrombin III in fresh and culturated human endothel cells: a natural anticoagulant from the vascular endothelium. Thromb. Research 15, 209, 1979

(20) Curreri, P., u.a.: Characterization of elevated fibrin split products following thermal injury. Ann.Surg. Vol. 181, No. 2, 157 - 160, 1979

(21) Drüner, H., u.a.: Streß Ulzera nach Verbrennungen. Med. Welt 23, Heft 19, 707 - 708, 1972

(22) Fischer A.M.: Respective Roles of At III and Alpha 2 Macroglobulin in Thrombin Inactivation. Thrombos. Haemostas, Stuttgart 45 (1), 51 - 54, 1981

(23) Gehrke, Charles, u.a.: Coagulation defekt in burned patients. Surgery Gynecology & Obstetics, Ø Vol. 133, 613 - 616, Oct. 1971

(24) Haak, Hans L., u.a.: Use of Antithrombin Concentrate in Stable Diffuse. Intravascular Coagulation. Acta. Haematol. 68, 28 - 33, 1982

(25) Harrison, Anthony M.: Gastric secretion in the burned patient. J. of Trauma Vol. 12, No. 12, 1041 - 1043, 1982

(26) Hedner, U., u.a.: Antithrombin III in clinical material. Thromb. Res. 3, 631, 1973

(27) Haene, D.L., u.a.: Gerinnungsstörungen und Verbrauchskoagulopathie bei Polytraumatisierten Patienten. Intensivbehandlung Nr. 1, 42 - 48, 1976

(28) Hergt, Klaus, u.a.: Blood levels of thromocytes in burned patients. J. of Trauma, Vol. 12, No. 7, 599 - 606, 1972

(29) Highsmith, R.F., u.a.: The inhibitions of human plasmin by human heparin - cofactor. J. Biol. Chem. 249, 4335, 1974

(30) Homan, Barbara: Zum Einfluß der Narkose auf den Blutgerinnungsfaktor XIII. Anaesthesist 33, 145 - 148, 1984

(31) Kase, F., u.a.: Die physiol. Inhibitoren der Blutgerinnung. Folia haemotol., Leipzig 110, 337 - 349, 1983

(32) Lasch, H.G.: Neue Aspekte der Trasylol Therapie. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart 3:31, 1969

(33) Lasch, H.G.: Verbrauchskoagulopathie, Ursache oder Folge von Blutungen. Med. Welt 26, Heft 15, 697 - 703, 1975

(34) Lasch, H.G., u.a.: Pathophysiology, clinical manifestations and therapy of consumption coagulopathy. The american journal of cardiology, Vl. 20, 381 - 384, Sept. 1967

(35) Leape, Lucian, u.a.: Haematokrit value Blood volume and cardiac output in extensive burns. Surge, Gyn & Obstetics, 791 - 795, 1971

(36) Lechner, K.: Diagnose und Therapie der Verbrauchskoagulopathie. Wiener klin. Wochenschrift, Heft 26, Jg. 85, 467 - 470, Juni 1973

(37) Loew, u.a.: Das Verhalten der Thrombozyten im Verbrennungsschock. Med. Welt 23, Heft 8, 259 - 260, 1972

(37a) Lorand, L., u.a.: Studies on the polymerisation of fibrin. The role of the globulin fibrin stabilizing factor. J. Biol. Chem. 230:420, 1958

(38) Mc. Manus, W., u.a.: Disseminated intravascular coagulation in burned patients. J. of Trauma, Vol. 13, No. 5, 416 - 421, 1973

(39) Miller, C.L.: Burns and the Immune Network. J. of Trauma, No. 11, Nov. 1979

(40) Müller, H.: Die Verbrennungskrankheit. Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin 8, 169 - 171, 1974

(41) Murano, G., u.a.: Some properties of Antithrombin III and its concentration in human plasma. Thrombosis research 18, 259 - 262

(42) Muts, Heidemann. J. of Trauma, No. 4, 239, 1979

(43) Nebel, B. u.a.: Anaesthesie bei Schwerverbrannten. Anaesthesist, 29 (7), 353 - 359, 1980

(44) Röhr, u.a.: Statistische Verfahren. Band 2, Verlag Harri Deutsch, Frankfurt, 255, 1983

(45) Rodzynek, Jean-Jacques: Evolution of At III during the postoperative Period. Scand. J. Haematol. 33, 207 - 211, 1984

(46) Rosenberg, Robert: Actions and interactions of antithrombin and herparin. The new england journal of medicine, 146 - 150, Jan. 16, 1975

(47) Saba, TM.: Reversing multiple organ failure. J. of Trauma, 19 (11 Suppl.), 881 - 886, Nov. 1979

(48) Salisbury, R.E., u.a.: Postburn edema of the upper extremity: evaluation of present treatment. J. of Trauma, Vol. 13, No. 10, 857 - 862, 1979

(49) Schlösser, H.-W.: Behandlung Schwerverbrannter. Notfallmedizin, 226 - 231, 1979

(50) Schoenberger, G.A.: Neue Gesichtspunkte zur Verbrennungskrankheit. Der Chirurg, 1976

(51) Schröer, H.: Physiologie der Mikrozirkulation. Folia Haematol., Leipzig 106 5/6, 659 - 671, 1979

(52) Schulz, F.H.: Eine einfache Bewertungsmethode von Leberparenchymschäden (volumetrische Fibrinbestimmung). Acta haematol.3, 306, 1955 (9)

(53) Schwering, H., u.a.: Theoretische u. klin. Aspekte der Fibrinverletzung in der postoperativen Phase. Chirurg 52, 41 - 45, 1981

(54) Sevitt, S.: A review of the compliance of burns their origin and importance for illness. J. of Trauma, Vol. 19, No. 11, suppl. 1979

(55) Sharma, V., u.a.: Profile of complement components in patients with severe burns. J. of Trauma, Vol. 20, No. 11, 976 - 978, 1979

(56) Simon Toby L.: Kinetic characterization of hemostasis in thermal injury. J. Lab. Clin. Med., 702 - 710, April 1977

(57) Stolz, W., u.a.: Erstversorgung von Brandverletzten. Notfallmedizin 5, 302 - 316, 1979

(58) Thaler E., u.a.: Substitutionstherapie mit Antithrombin III-Konzentrat. DMW 107, Nr. 4, 1982

(59) Thaler, E.: Pathogenese und klin. Bedeutung des erworbenen At III-Mangels in der inneren Medizin. Wiener klin. Wochenschrift, 93. Jg., Okt. 1981

(60) Trobisch H., u.a.: Physiologie der Hämostase. Deutsches Ärzteblatt, Heft 22, 1617 - 1620, 1974

(61) Vinazzer, H., u.a.: Zur klinischen Bedeutung von Antithrombin III. WMW 12, 134, 279 - 283, 1984

(62) Wegener u.a.: Analyse von Todesursachen bei Verbrennungen. Unfallkunde 83, 562 - 570, 1980

(63) Wesley, J.: Immunological responses in the burned patient. J. of Trauma, Vol. 19, No. 11, suppl. 1979

(64) Yin, E.T.: Effect of heparin on the neutralisation of factor Xa and thrombin by the plasma alpha-2-globulin inhibitor. Thrombos. Diath. haemorrh.33, 43, 1974

(65) Zellner, P.R., u.a.: Verbrennungsbehandlung. Sonderdruck aus Fortschritt der Medizin, 95. Jg., Nr. 15, 985 - 990, 1977

(66) Zellner, P.R.: Erstversorgung und behandlung von Verbrennungen. Der Chirurg, Heft 11, 589 - 594, 1976

(67) Zellner, P.R.: Der Verlauf der Immunglobuline G und M bei Schwerverbrannten. Chirurg 48, 516 - 519, 1977

(68) Zellweger Georg: Die Behandlung der Verbrennungen. DÄV

(69) Zuch A., u.a.: Fibrin Stabilizing Factor (F XIII) consuption as an Indicator of Disseminated intravascular coagulation (DIC). Folia Haematol., Leipzig, 104, 874 - 878, 1977

(70) Zuckermann, Leon, u.a.: Disseminated intravascular multiple systems activation following thermal injury. J. of Trauma, Vol. 18, No. 6, 432 - 439, 1978

L e b e n s l a u f

Am 10.5.1955	geboren als 4. Tochter der Eheleute Adolf und Hedwig Janssen.
1962 - 1966	Besuch der Heinrich Heine Grundschule in Düsseldorf
1966 - 1971	Besuch der Agnes Miegel Realschule in Düsseldorf Abschluß Mittlere Reife
1971 - 1973	Ausbildung zur Justizassistentin
1973 - 1976	Besuch des Abendgymnasiums in Düsseldorf Abschluß Allgemeine Hochschulreife
1973 - 1977	Berufstätigkeit
1977	Aufnahme des Medizinstudiums an der Universität Düsseldorf
1979	Ärztliche Vorprüfung
1981	1. Staatsexamen
1983	2. Staatsexamen
1983	Eheschließung mit Heinrich Lücke-Janssen Geburt unserer Tochter Simone Janssen
1983 - 1984	Praktisches Jahr im Lukas Krankenhaus in Neuss
30.10. 1984	3. Staatsexamen
4.12. 1984	Approbation zum Arzt
2. 1. 1985 - 30. 6. 1985	Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Institut für Blutgerinnungswesen und Transfusionsmedizin in Düsseldorf.
ab 1.7. 1985	Assistenzärztin im Krankenhaus Bethesda, Ludwig-Weber-Strasse 15, 4050 Mönchengladbach 1, gynäkologische-geburtshilfliche Abteilung